FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1971

THESE

N° 56

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Mostefa HANNICHE

Né le 31 août 1938 à AIN - SEFRA (Algérie)

Ancien Externe des Hôpitaux de GRENOBLE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES OSTEOMALACIES ASSOCIEES A UNE PANCREATITE CHRONIQUE CALCIFIANTE A PROPOS DE CINQ OBSERVATIONS

Président : M. BERNIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES Em ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Mostefa HANNICHE

Né le 31 août 1938 à AIN - SEFRA (Algérie)

Ancien Externe des Hôpitaux de GRENOBLE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES OSTEOMALACIES ASSOCIEES A UNE PANCREATITE CHRONIQUE CALCIFIANTE A PROPOS DE CINQ OBSERVATIONS

Président : M. BERNIER, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

avec toute ma reconnaissance et ma profonde affection.

A ma Femme

A mes Enfants

A mes Beaux-parents

A toute ma Famille.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556002_0002

A notre Maître,

Monsieur le Professeur J.J. BERNIER

Qui nous a fait le très grand honneur de présider cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.C. RAMBAUD

Qui m'a inspiré ce travail et y a apporté une aide très précieuse.
Qu'il me soit permis de lui exprimer ici ma vive reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Grenoble

Monsieur le Professeur LEDRU

Monsieur le Professeur Agrégé BONNET-EYMARD

Monsieur le Professeur CAU

Monsieur le Professeur J.L. BONNET

Madame le Professeur Agrégé M. BONNET

Monsieur le Docteur GAUTIER

Monsieur le Professeur Agrégé BEZES

Monsieur le Docteur RACHAIL

Monsieur le Docteur FAURE

Monsieur le Docteur ROUCHER

Monsieur le Professeur CABANEL

Monsieur le Professeur ARNAUD

Monsieur le Professeur FLANDRIN

A Monsieur le Docteur HIOCO et à ses Collaborateurs

A Monsieur le Docteur BORDIER et Madame le Docteur MIRAVET

A Monsieur le Docteur BITOUN

A Monsieur le Docteur MATUCHANSKY

A Monsieur le Docteur MODIGLIANI

A Monsieur le Docteur SMADJA

A Monsieur le Docteur GOLBACH

A Monsieur le Docteur DIGEON

P L A N

I - INTRODUCTION

II - DEFINITIONS

III - NOS OBSERVATIONS

IV - TABLEAUX RECAPITULATIFS

V - FREQUENCE DE L'ASSOCIATION PANCREATITE CHRONIQUE - OSTEOMALACIE

VI - HYPERPARATHYROIDISME

VII - PATHOGENIE

VIII- TRAITEMENT

IX - CONCLUSIONS.

I N T R O D U C T I O N

Si l'ostéomalacie a été fréquemment décrite au cours de certaines maladies digestives et particulièrement au cours de la maladie coeliaque de l'adulte, sa rareté a, depuis longtemps, été soulignée au cours des stéatorrhées d'origine pancréatique.

Cinq cas d'ostéomalacie au cours de pancréatites chroniques ont été étudiés dans le service du Professeur BERNIER (Hôpital SAINT-LAZARE) de 1963 à 1970.

Ces malades avaient été adressés par le Professeur de SEZE, le Professeur LAMOTTE auxquels nous exprimons nos remerciements pour nous avoir permis d'utiliser leurs documents sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible.

DEFINITIONS :

Si la définition de la pancréatite chronique est basée sur le caractère anatomique essentiel qui est une SCLEROSE EVOLUTIVE aboutissant à la mutilation du parenchyme exocrine, focale, segmentaire ou diffuse (H. SARLES) celle de l'ostéomalacie, qui repose essentiellement sur des critères histologiques, demande un rappel historique pour suivre l'évolution des idées jusqu'à la conception actuelle.

Si la maladie des "os ramollis" est connue depuis les Temps Anciens, c'est STEIN qui, au XVIIIè siècle, décrit "l'ostéomalacie puerpérale" frappant la femme multipare et engendrant des déformations du bassin qui peuvent être la source de dystocie.

Au XIXè siècle, TROUSSEAU et LASEGUE rapprochent l'ostéomalacie au rachitisme de l'enfant en raison de l'effet curateur dans les deux cas par l'huile de foie de morue. Puis POMMER en 1885 constate l'existence d'un excès de tissu ostéoïde qu'il interprète comme un défaut de la calcification de la trame protéique de l'os.

En 1920, LOOSER et dix ans plus tard MILKMAN décrivent les signes radiologiques de la maladie. A la même époque, la découverte du syndrome biologique de l'ostéomalacie et sa correction par la vitamine D identifient la maladie à une hypophosphocalcie.

En 1925-1940, des études faites dans le Nord de la Chine où la maladie sévissait, permettent de franchir une étape capitale en montrant le rôle de l'hypovitaminose D dans la génèse des ostéomalacies d'apport.

En 1946, ALBRIGHT dresse la liste complète des étiologies de l'ostéomalacie.

Mais l'association de signes radiologiques et biologiques typiques correspond aux formes sévères de la maladie : les fissures de LOOSER-MILKMAN sont inconstantes. En outre, le syndrome biologique peut manquer ou être frustre et à l'inverse, sa présence ne permet pas d'affirmer l'existence d'une ostéomalacie. Il était, par conséquent, nécessaire de définir la maladie sur des arguments plus précis. L'étude histologique du tissu osseux non calcifié avec mesures quantitatives permet d'affirmer le défaut de calcification, l'ostéomalacie se définissant par l'excès du tissu ostéoïde non calcifié associé à une diminution de sa calcification (ARNSTEIN et Collaborateurs 1967).

Mais l'excès de tissu ostéoïde non calcifié n'est pas le seul apanage de l'ostéomalacie. D'autres ostéopathies, notamment la maladie de PAGET et l'hyperparathyroïdisme primaire, peuvent s'accompagner d'un excès de tissu ostéoïde non calcifié. L'élément caractéristique qui différencie l'ostéomalacie des autres ostéopathies est le défaut de calcification de ce tissu ostéoïde objectivé par la diminution significative du nombre de fronts de calcification. Pour l'attester, il suffit de compter la proportion de bordures ostéoïdes ayant un front de calcification (MATRA JT et collaborateurs 1967). Une autre méthode basée sur une technique de fluorescence utilisant la Tétracycline aboutit à des résultats analogues (J.C. RAMSER et Collaborateurs 1966).

NOS OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Monsieur M... Emile*, né le 22 Avril 1928, cisailleur, est adressé le 8 Janvier 1968 dans le service du Professeur BERNIER par le Docteur Ph. BORDIER (Service du Professeur de SEZE) pour le bilan d'une pancréatite chronique opérée et associée à une ostéomalacie.

I - ANTECEDENTS

1.- Appendicectomie en 1936.

2.- Aucun antécédent médical notable jusqu'en 1958, date à laquelle on découvre une tuberculose pulmonaire traitée pendant 18 mois.

3.- Ethylisme chronique.

II - HISTOIRE DE LA MALADIE

Elle est exclusivement dominée par les troubles digestifs dont le début remonte à juillet 1962 : apparition de violentes douleurs épigastriques en barre, à irradiations dorsales et sous-costales gauches évoluant par crises de quelques jours.

---

* Observation déjà publiée par RAMBAUD et Coll. (Presse Médicale 1970).

Le malade est hospitalisé le 26 Novembre I962 dans le service du Docteur CALVET. La radiographie de l'abdomen sans préparation découvre l'existence de calcifications pancréatiques.

L'intervention pratiquée le 12 décembre I962 confirme l'existence d'une pancréatite calcifiante très évoluée : une double dérivation biliaire et pancréatique est effectuée sur une anse jéjunale montée en oméga selon le procédé de TOMODA. Les suites opératoires sont simples et le malade part en convalescence pendant deux mois dans un centre diététique.

De Mars I963 à Juin I966, l'état général reste satisfaisant avec un poids stable à 48-49 kilogs. Le malade note cependant une sensation de pesanteurs épigastriques persistant quelques jours.

En Juillet I966, réapparition de douleurs épigastriques déclenchées par les repas, calmées par l'antéflexion du tronc en même temps qu'apparaît une diarrhée. L'état général s'altère avec amaigrissement de 5 kilogs.

Le malade est réhospitalisé en décembre I967 dans le service du Docteur CALVET et l'on constate, outre l'existence d'une diabète d'intensité modérée, des perturbations phospho-calciques évocatrices d'une ostéomalacie.

III - ETUDE DES TROUBLES OSSEUX

Les explorations osseuses sont réalisées dans le service du Professeur de SEZE.

A - Sur le plan clinique

Il n'existe aucune douleur osseuse spontanée ou provoquée. La mobilité des articulations est normale de même que la marche. L'examen découvre, par contre, un signe de CHVOSTEK alors que la manoeuvre de TROUSSEAU est négative.

B - Sur le plan radiologique

Les radiographies du squelette mettent en évidence une fissure de LOOSER-MILKMANN siégeant sur la branche ischio-pubienne droite. La transparence de

la trame osseuse est normale.

C - Sur le plan biologique

Les paramètres biochimiques sont typiques d'une ostéomalacie :

- Calcémie abaissée à 82 mg °/°°
- Phosphorémie un peu basse à 26 mg °/°°
- Calciurie modérément abaissée à 58 mg/24 heures
- Phosphaturie à 194 mg/24 heures
- Phosphatases alcalines élevées à 87 UI.

Date	Calcémie ùg °/°°	Phosphatémie mg °/°°	Calciurie mg/24h	Phosphaturie mg/24h	Phosphatases alcalines
Décembre I967	72	23	108	465	3,7UB*
Janvier I968	82	26	58	194	87 UI**
Mars I968	81	25		704	115 UI
Avril I968	73	30	36	396	1,3UB
Mai I968	84	45	34,5	374	
Septembre I968	89	45	79	414	44 UI
Décembre I968	81	24	19		3,5UB

D - Sur le plan biologique

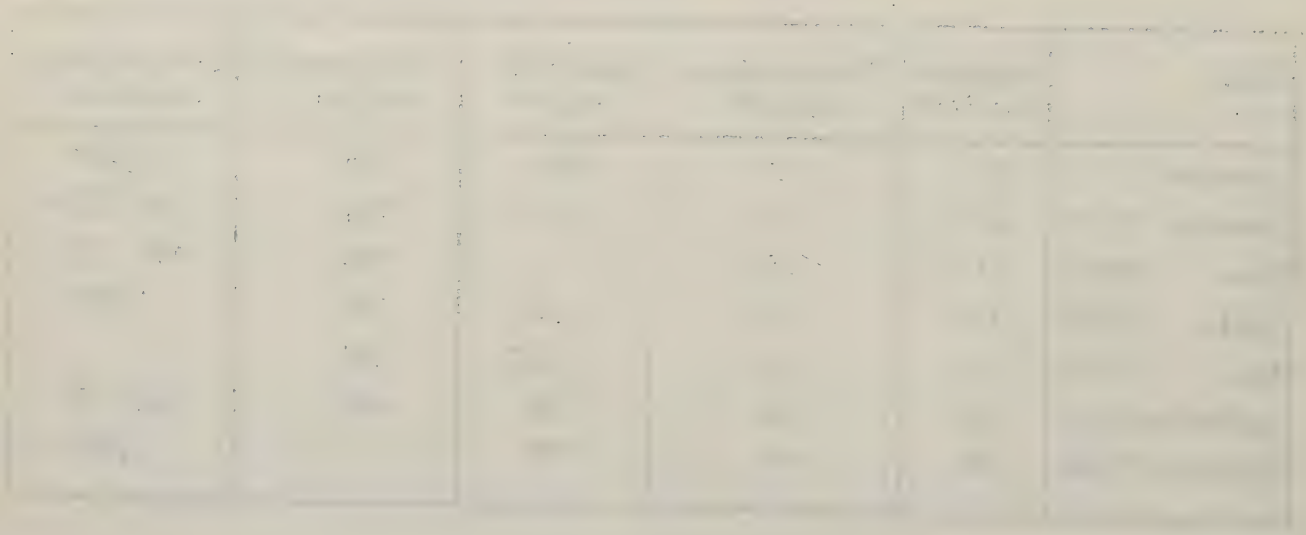
La biopsie osseuse de la crête iliaque confirme l'existence d'une ostéo-malacie en révélant que 8 % de l'os spongieux (sont représentés par du tissu ostéoïde et 84 % des bords des travées sont recouverts d'ostéoïdes. Résorption ostéoclastique et ostéolyse ostéocytaire sont toutes deux manifestement augmentées".
Docteur Ph. BORDIER.

E - Le test d'absorption de la vitamine D tritiée :

Révèle une absorption médiocre à 25% avec une courbe plasmatique plate.

---

* Normal 2 UB
** Normal 9 à 35 UI



L'origine digestive de cette ostéomalacie étant évidente, le malade est transféré dans le service le 8 Janvier I968.

IV - EXPLORATIONS DES TROUBLES DIGESTIFS

A - La diarrhée

Lors de l'hospitalisation, est faite 2 à 3 selles quotidiennes, claires, graisseuses, de poids moyen légèrement augmenté : 330g/24 heures sur une moyenne de sept jours. L'examen coprologique de GOIFFON révèle un excès de graisses neutres et une digestion insuffisante des fibres musculaires.

B - L'examen clinique

montre un malade pâle, amaigri, pesant 42 kilogs pour 1,61 mètre et présentant de discrets oedèmes des malléoles. Au niveau de l'abdomen, on note quelques ondulations péristaltiques; la palpation trouve une hépatomégalie modérée, ferme, à bord inférieur mousse. Il n'existe pas de splénomégalie. La tension artérielle = 100 - 60 mm Hg.

C - Les examens complémentaires

1.- Examens généraux

- NFS : Globules rouges = 3 150 000; Hématocrite = 38 %
  Hémoglobine : 12,5 g %
  Globules blancs = 6 000, Formule leucocytaire normale.

- VS : 1è heure = 7 mm, 2è heure = 17 mm.

- GLYCEMIE : 1,35 g°/°°, glycosurie : 38,4 g/24heures
- UREE SANGUINE : 0,25 g°/°°; urée urinaire : 12g/24 heures.
- PROTIDES TOTAUX : 58 g°/°° dont 35 g de sérine, rapport S/G = 1,50.
- LIPIDES TOTAUX = 2,70 g°/°°

. Cholestérol total : 0,80 g°/°°
. Cholestérol estérifié : 0,45 g°/°°, Rapport CE/CT : 0,58.

- IONOGRAMME SANGUIN : Cl = 106 mEq°/°°
  Na = 143 mEq°/°°
  K = 4,1 mEq°/°°

- FER SERIQUE = 60% : coefficient de saturation : 29%

- AMYLASEMIE : 14 U. (Normal < 7); amylasurie : 164 U (Normal ≤ 128).

- ACIDE FOLIQUE : 5,4 g°/°°

- MAGNESEMIE : 20 mg °/°°

- BILAN DE L'HEMOSTASE (VERGOZ)
  . Taux de prothrombine : 34%
  . Temps de Quick : 36%
  . Proconvertine-Facteur X : 34%
  . Proaccélérine : 25%

Taux non influencés par le test de KOHLER.

- INDICANURIE : 146 mg/24 heures. Normal 100mg/24h

2.- Explorations gastro-intestinales et pancréatiques

a) Biologiques

1°) Dosages fécaux montrent (cf. tableau)

- Un poids de selles normal : 250 g/24 heures
- Une stéatorrhée importante à 10,88 g/24 heures
- Une créatorrhée à 4,3 g/24 heures
- Des débits quotidiens augmentés de Na+ et K+.$\frac{1}{4}$

2°) Tests d'absorption inte tinale

- L'hyperglycémie provoquée per os au glucose est de type diabétique avec flèche

	Poids des selles g/24h	Graisses g/24h	Azote g/24h	H_2O %	Cl mEq/24h	Na mEq/24h	K mEq/24h
Valeurs normales	< 300g	< 6g	< 2g	78%	< 5	< 10	⩽ 15
10.1 au 11.1.68	180	11,50					
11.1 au 12.1.68	180	10,26					
17.1 au 18.1.68	460		5,15				
18.1 au 19.1.68	180		2,36				
EXTRAITS PANCREATIQUES : 20.1.1968							
18.2.au 19.2.68	330	9,37			1,56	27,52	26,66
19.2 au 19.2.68	530	30,68			8,18	48,98	48,98
EXTRAITS PANCREATIQUES + ANTIBIOTIQUES = 4.III.1968							
7.3 au 8.3. 68	430	2,45	4,39				
8.3 au 9.3. 68	170	0,34					
9.3 au 10.3.68	160	2,21					
10.3 au 11.3.68	600	29,28					
11.3 au 12.3.68	140	6,37					
20.3 au 21.3.68	700	24,36					
21.3 au 22.3.68	360	15,19					
22.3 au 23.3.68	320	14,37					
23.3.au 24.3.68	410	23,25	5,29				
23.4 au 25.3.68	335	20,64	4,49				
INTERVENTION : 4.IV.1968 Transformation de l'oméga en Y							
SANS EXTRAITS PANCREATIQUES							
8.5 au 9.5.68	200	10,40	2	75,32	0,88	14,63	13,53
9.5 au 10.5.68	350	9,52	4,38	78,30	0,78	26,33	24,43
SOUS EXTRAITS PANCREATIQUES							
12.5 au 13.5.68	260	0,79	5,43	71,9	0	10,75	18,43
13.5 au 14.5.68	300	2,70	2,85	72,5	0,65	20,29	11,74
14.5 au 15.5.68	120	14,43	1,28	73,24	0,77	7,13	6,88
28.5 au 29.5.68	350	6,93	3,36				
2.9 au 3. 9.68	150	4,7	1,03	88,4	4,67	12,1	15,9
3.9 au 4.9.68	130	2,27	0,42	88	9	10,5	11,6
5.9 au 6.9.68	350	9,27	2,76	75,26	10,24	17,16	22,85
6.9 au 7.9.68	200	6,38	1,86	79	6,76	14,36	16,76
2.12 au 3.12.68	110	9,8	1,20	75,70	0,56	6,29	9,05
3.12 au 4.12.68	250	2,05	1,40	82,30	1,65	24,28	25,71
4.12 au 5.12.68	45	0,35	0,55	72,86	0,19	1,64	6,14

de 1,35 g par rapport à la glycémie témoin.

- Le coefficient d'assimilation glucidique mesuré par l'hyperglycémie intra-veineuse, est abaissé avec un K = 0,58% (normal 1 à 2%).

- Le test au xylose après absorption de 25 g de D-xylose montre une xylosémie à 0,56g°/°° et une xylosurie à 7,5 g au cours des 5 premières heures.

- Le test de SCHILLING avec adjonction de facteur intrinsèque est normal de même que l'exploration à l'albunine marquée au chrome 5I.

- Le test au F.I.G.L.U. après charge en histidine est normal : 11 mg dans les douze premières heures (normal < 20mg/12 heures).

3°) L'étude de la digestion d'un repas d'épreuve pratiquée selon la technique de LUNDH par intubation du jéjunum, montre à 120 cm du nez :

. une activité lipasique nulle

. un déficit trypsique avec dilution du P.E.G.

. une sécrétion hydrobicarbonée très basse avec pH constamment acide compris entre 4,3 et 5,1.

b) Radiologiques

1°) Le transit gastro-duodénal ne montre pas de lésion pariétale de l'estomac mais il existe une empreinte pancréatique à la partie supéro-interne du deuxième duodénum avec de nombreuses calcifications pancréatiques.

2°) La cholangiographie intra-veineuse visualise une voie biliaire principale bien opacifiée, de calibre légèrement augmenté sans image de lithiase.

3°) Le transit du grêle met en évidence une dilatation de tout le grêle proximal avec stase considérable et un aspect du grêle sous-jacent normal.

4°) L'artériographie sélective du tronc coeliaque et mésentérique supérieure découvre une image totalement avasculaire de la taille d'une orange avec refoulement des arcades intestinales.

c) Histologiques

1°) La biopsie du grêle réalisée avec la capsule de Ch. DEBRAY (6 prélèvements étagés de 1 m à 0,75 m montre "une muqueuse jéjunale sub-atrophique sans altérations de l'épithélium de revêtement une infiltration modérée lympho-plasmocytaire du chorion. Les cryptes ne sont pas raréfiées, ont un indice mitotique normal alors que celui des cellules caliciformes est augmenté " Docteur C. BOGNEL.

2°) La biopsie gastrique montre quelques signes de gastrite intersticielle banale.

3°) La ponction biopsie hépatique pratiquée après contrôle du taux de prothrombine révèle une stéatose très importante avec signes de surcharge ferrique et de cholestase.

d) Bactériologiques (Cf tableau)

Le tubage jéjunal protégé montre l'existence d'une pullulation microbienne considérable avec présence de germes anaérobies de type des bactéroïdes à la concentration de 4×10^8/ml.

e) L'étude des sels biliaires (cf tableau)

Avec dosage d'acides biliaires libres et conjugués met en évidence :

1.- Dans le liquide jéjunal, la présence de sels non conjugués et l'absence de sels tauro-conjugués.

2.- Dans le sérum, la présence de sels biliaires libres et l'absence complète de dérivés conjugués.

TUBAGES JEJUNAUX PROTEGES

Résultats exprimés en bactéries par millilitre.

DATES	HAUTEUR	BACTE-ROIDES	COLI-BACILLES	PROTEUS Mirabilis	STAPHY-LCCOQUE BLANC	STREPTOCOQUE			ENTERO COQUE	KLEB-SIELLA	LACTOBA CILLES	LEVURES
						α	β	non hémo-lyti-que				
26.2.68	1m	$4x10^8$	$6,6x10^9$	$2,7x10^3$	$1x10^5$	$2,4x10^5$	$1,8x10^4$	$1,6x10^5$				
			TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE 4.III.1968									
18.3.68	1 m	0	$1,8x10^9$						$2x10^5$			$3,8x10^4$
4.4.68	1 m	0	2×10^7								$1,6x10^4$	
			INTERVENTION									
21.5.68	0,80 1 m	0 0	1×10^4							2×10^4 5×10^5	2×10^2 3×10^2	
4.9.68	1 m	$7x10^2$				9×10^3						

ETUDE DES SELS BILIAIRES

* **

	26 Février 1968		8 Mars 1968	4 Septembre 1968	
	LIQUIDE JEJUNAL	SERUM	LIQUIDE JEJUNAL	LIQUIDE JEJUNAL	SERUM
CONJUGUES					
Taurocholate	0	0	2,3	0	0
Taurochéno-déoxycholate + Tauro-déoxycholate	0	0	2,8	0,06	2,2
Glycocholate	10	0	17,2	0,96	0
Glycochéno-déoxycholate + glyco-déoxycholate	10,4	0	18,4	1,3	4
TOTAL	20,4	0	40,7	2,32	6,2
LIBRES					
Cholate	2,69	13,6	0	0	0
Chéno-déoxycholate	1,59	14,4	0	0	0
Déoxycholate	0,95	2	0	0	0
TOTAL	5,23	30	0	0	0

* Traitement antibiotique

** Intervention

Taux exprimés en millimoles °/°° dans le liquide jéjunal et en mg°/°° dans le sérum.

V - EVOLUTION

A - Des troubles digestifs

L'évolution va se dérouler schématiquement en trois phases :

1.- La première suit l'institution du traitement par les extraits pancréatiques (3 flacons par jour à partir du 20 janvier I968) : l'échec est total tant sur le plan clinique et biologique : le poids reste stationnaire à 42,500 kg, le nombre des selles persiste inchangé avec un poids moyen augmenté : 370 g/24h sur une moyenne de 12 jours avec une stéatorrhée accusée à 15 g/24 heures.

2.- La seconde période à partir du début de Mars I968 : un traitement antibiotique est institué, associé aux extraits pancréatiques (2 g de TETRACYCLINE(R) + 2 g de KANAMYCINE(R) per os) en raison des résultats radiologiques et bactériologiques : l'effet est spectaculaire : le poids des selles tombe à 160g/24h la stéatorrhée disparaît. Un tubage jéjunal protégé de contrôle montre la disparition des germes anaérobies mais la persistance de concentrations encore élevées d'entérocoques et de colibacilles résistant à la Tétracycline et à la Kanamycine. Parallèlement une nouvelle étude des sels biliaires permet de constater la réapparition dans le liquide jéjunal de sels conjugués et la disparition des sels libres. Mais la rechute clinique et biologique survient le 22 mars : elle est attestée par l'augmentation du poids des selles : 440 g/24 h en moyenne avec une stéatorrhée à 19 g / 24 h. Cette rechute fait poser l'indication opératoire. L'intervention est réalisée le 4 avril I968 par le Docteur KRIVINE (Service du Docteur CALVET) qui pratique sur la portion afférente de l'anse antérieurement montée en oméga, un montage de la vésicule et du Wirsung en Y.

3.- La dernière période va comporter deux hospitalisations de contrôle :

- La première en septembre I968 montre que la diarrhée a disparu, les selles sont moulées de poids quotidien normal avec une stéatorrhée et une

créatorrhée normales. Un tubage jéjunal protégé révèle cependant des concentrations encore excessives de lactobacilles, colibacilles et Klebsiella pneumoniae. Le transit du grêle montre que la distension du grêle proximal a disparu.

- La seconde en décembre 1968 permet de constater :

. Sur le plan clinique : que l'état général est satisfaisant, le poids est à 48 kg (augmentation de 6 kg). Il n'y a ni diarrhée, ni douleur abdominale.

. Sur le plan biologique :

- HEMOGRAMME : Globules rouges 3 600 000 ; Hémoglobine : 13,55 g°/°
  Globules blancs 7 800 ; Plaquettes 220 000

- LIPIDES TOTAUX : 6,60 g°/°°

- CHOLESTEROL : 1,95 g°/°°

- PROTIDES TOTAUX : 66 g°/°° dont 38 g de sérine.

- BILAN D'HEMOSTASE : - Temps de Quick : 100 %
  - Taux de prothrombine : 90 %
  - Proconvertine - Facteur X = 94 %
  - Proaccélérine : 100%.

- INDICANURIE : 43 mg/24 heures.

- DOSAGES FECAUX, pratiqués sur trois jours, montrent qu'il n'existe ni stéatorrhée, ni créatorrhée.

- TUBAGE JEJUNAL PROTEGE révèle des concentrations dans les limites normales de même que le dosage des sels biliaires confirme la disparition des sels biliaires libres mais la concentration de sels conjugués reste faible dans le liquide jéjunal. Les sels libres ont disparu du sérum.

B - Des troubles osseux

L'évolution des troubles phospho-calciques en l'absence de tout traitement par la vitamine D est simple.

1.- Sur le plan biologique deux semaines après l'intervention, la phosphatémie se normalise, la calciurie baisse, stigmates initiaux de la guérison de l'ostéomalacie. De nouveaux contrôles en mai et septembre confirment l'évolution favorable. La calcémie augmente, les phosphatases alcalines chutent. Cependant en décembre, amorce de rechute, en raison de la prise irrégulière des extraits pancréatiques.

2.- Sur le plan radiologique : la strie de LOOSER-MILKMAN est toujours visible en mai. Cependant, en septembre, elle devient floue pour disparaître complètement sur les clichés du bassin en décembre.

3.- L'épreuve d'absorption de la vitamine D tritiée pratiquée en avril sans extraits pancréatiques révèle une absorption très médiocre à 7% du QI. Une seconde épreuve faite sous extraits pancréatiques s'avère, par contre, tout à fait normale avec une absorption à 62% du QI et une courbe plasmatique normale.

EN RESUME

Chez un homme de 42 ans :

1.- Est découverte, en 1967, une ostéomalacie sévère sur le plan biologique et histologique. Cependant, il n'y a pas de douleurs osseuses et les radiographies du squelette ne révèlent qu'une strie de LOOSER MILKMAN sans déminéralisation osseuse.

2.- Sur le plan digestif, existe une pancréatite chronique calcifiante, d'origine éthylique, dont l'intervention, en 1962, a consisté en une double dérivation biliaire et pancréatique sur une anse jéjunale montée en oméga.

En 1968, le bilan digestif montre le déficit de la sécrétion pancréatique enzymatique, une stéatorrhée accusée et une créatorrhée.

Il existe une hépatomégalie sans insuffisance hépato-cellulaire. L'étude histologique montre l'intégrité de la muqueuse intestinale mais l'étude radiologique découvre une dilatation très importante du grêle proximal. Une pullulation mi-

crobienne considérable, suspectée par l'augmentation de l'indicanurie, est confirmée par le tubage jéjunal. L'étude des sels biliaires montre une déconjugaison des sels biliaires et la présence d'acides biliaires libres dans le liquide jéjunal et le sérum.

L'opothérapie pancréatique est un échec complet mais son association au traitement antibiotique fait disparaître complètement la stéatorrhée. Cependant la rechute clinique et biologique fait poser l'indication opératoire : la cure chirurgicale de l'anse stagnante et la transformation du montage en oméga en montage en Y aboutissent à la disparition de la stéatorrhée et à la normalisation sous extraits pancréatiques, de l'absorption lipidique.

OBSERVATION N° 2

Monsieur STEV... né le 23 novembre I899, ancien directeur technique d'une fonderie de bronze, est adressé le I5 Juillet I969 dans le service du Professeur BERNIER par le Docteur SOLNICA (Service du Professeur de SEZE) pour l'exploration d'une stéatorrhée associée à une ostéonalacie.

I - ANTECEDENTS

1 - Psoriasis à l'âge de 15 ans
2 - Crise de rhumatisme articulaire aigu à 18 ans
3 - Gastrectomie pour ulcère duodénal en I952
4 - Découverte en I954 d'un diabète d'intensité modérée
5 - Spondylarthrite ankylosante en I956
6 - Un an plus tard, découverte d'une ostéomalacie sur laquelle nous reviendrons.
7 - Accident vasculaire cérébral régressif en I967.

II - HISTOIRE DE LA MALADIE - ETUDE DES TROUBLES OSSEUX

Bien qu'apparus après les troubles digestifs, ils seront les premiers explorés.

A - Les douleurs osseuses

Se déclarent en Janvier I956 par des lombo-sacralgies et des douleurs inguinales gauches et thoraciques surtout nocturnes. Des radiographies faites à cette époque découvrent une spondylarthrite ankylosante. Un traitement par le CORTANCYL(R) entraîne une amélioration dissociée : les lombo-sacralgies et les douleurs thoraciques disparaissent alors que les algies inguinales persistent et deviennent vives dès que la marche se prolonge.

Elles finissent par entraîner l'hospitalisation en Avril I957 dans le service du Professeur de SEZE.

B - L'examen clinique

Montre une marche guindée et précautionneuse. Il existe une rigidité de la colonne lombaire et les mouvements des hanches sont modérément limités et douloureux. La pression des os est douloureuse. L'examen clinique découvre un signe de CHVOSTEK très positif mais le signe de TROUSSEAU est absent.

C - Les radiographies du squelette

Mettent en évidence, outre une déminéralisation osseuse diffuse, surtout importante au niveau des vertèbres et des têtes fémorales, de nombreuses fissures de LOOSER-MILKMAN :

- Corticale interne du fémur gauche à 3 cm environ au-dessus du petit trochanter
- Branche ischio-pubienne droite
- 5è, 7è et 9è côtes gauches, 5è et 9è côtes droites.

D - Le syndrome biologique (cf tableau)

Montre :
- Une hypocalcémie considérable à 65 mg °/°°
- Une phosphatémie, par contre, peu modifiée à 30 mg°/°°
- Une calciurie très abaissée : 22 mg/24 heures
- Des phosphatases alcalines élevées : 8,5 unités Bodansky.

Les épreuves d'hypercalciurie provoquée révèlent une rétention très importante du calcium perfusé. L'élimination n'est que de :
- 5 % après perfusion de 616 mg Ca
- 4 % après perfusion de 880 mg Ca.

E - La biopsie osseuse

Faite quatre jours après la prise de 600 000 U de vitamine D montre que "les travées osseuses appartenant à la corticale fémorale présentent de larges bordures ostéoïdes. La moëlle est adipeuse et il existe peu de signes d'activité endostée." (Docteur MAZABRAUD.)

DATE	CALCEMIE	PHOSPHATEMIE	CALCIURIE	PHOSPHATURIE	PHOSPHATASES ALCALINES
8.4.1957	65	30	22	1 142	8,5 UB
14.4.1957		PERFUSION CALCIQUE DE 616 mg Ca			
Avant	68	30			
3 heures après	95	35	110	1 578	
6 heures après		42			
17.4.1957		PERFUSION CALCIQUE DE 880 mg Ca			
3 heures après	102	40	148	1 584	
		SOUS VITAMINE D(600 000 U) = 19-21-23 Avril 1957			
22.4.1957					
23.4.1957					
25.4.1957					
27.4.1957					
30.4.1957	84	49	19	945	
13.5.1957	91	38	24	2 652	
15.4.1958	98	38	112		
5.4.1967	88	39	25,5		2 UB
6.4.1967		PERFUSION CALCIQUE DE 616 mg Ca			
Avant	88	39			
3 heures après	108	49	117	312	
6 heures après	107	51			
9.6.1969	80	32	34	320	12 UKA
9.9.1969	89	37	19		8 UKA
10.12.1969	86	44	25	790	58 UI

F - A la recherche d'une étiologie à cette ostéomalacie

1.- L'origine digestive est d'emblée envisagée, en raison de la notion de diarrhée intermittente, remontant à l'adolescence et surtout de la gastrectomie : gastro-jéjunostomie de type FINSTERER pratiquée en 1952. En outre, au tubage gastrique, il existe une achylie.

2.- Le bilan rénal montre :

- Une albuminurie à 1,4 g/24 heures
- Un coefficient de VAN SLYKE à 61% alors que l'urée sanguine est normale à 0,35 g°/°° de même que l'épreuve à la PSP = 65% à la 70è minute.

- Un traitement par la vitamine D est institué à la mi-avril 1957 : 600 000 U tous les deux jours pendant une semaine. Le premier bilan calcique fait sur une période de trois jours, trois semaines après le début du traitement est franchement positif.

	ABSORPTION		ELIMINATION (selles et urines)
Bilan Ca^{++}	850	-	345 = + 505 mg/j

La calcémie et la phosphatémie reviennent à la normale dès le 20è jour, mais l'hypocalciurie persiste.

Les radiographies du squelette de mai montrent que la densité osseuse s'est nettement améliorée mais les fissures restent encore visibles. De nouvelles doses de vitamine D sont instituées (1 ampoule de Stérogyl 15 par semaine pendant six semaines). Un nouveau bilan calcique fait en juin est très positif.

	ABSORPTION		ELIMINATION
Bilan Ca^{++}	1 148	-	280 = + 868 mg Ca

Un contrôle des paramètres biochimiques, effectué un an plus tard en avril 1958, se révèle normal.

Le malade n'est revu qu'en avril 1967 pour une reprise évolutive de la spondylarthrite ankylosante. Un nouveau bilan biologique et histologique est entrepris à l'occasion de cette hospitalisation.

a) Sur le plan biologique

1°) Les paramètres biochimiques montrent :

- Une calcémie peu modifiée à 88 mg°/°°
- Une phosphatémie normale à 39 mg°/°°
- Une calciurie de nouveau très abaissée à 25,5 mg/24 heures
- Des phosphatases alcalines normales : 2 unités Bodansky.

L'épreuve d'hypercalciurie provoquée révèle une rétention du calcium perfusé, l'élimination n'étant que de 13% après perfusion de 616 mg de Ca.

2°) Le bilan rénal montre :

- Une albuminurie à 2,60 g°/°°
- Une clearance de l'urée à 64 ml/mn
- Une clearance de la créatinine à 47 ml/mn
- La chromatographie des acides aminés urinaires, et l'urée sanguine sont normales de même que le compte d'Addis et le culot urinaire.

La recherche d'une amylose par biopsie gingivale et rectale est négative de même que la sérologie rhumatoïde.

b) Sur le plan histologique

La biopsie osseuse montre une réduction considérable du tissu ostéoïde par rapport à la première biopsie avec existence de quelques fronts de calcification et une résorption ostéoclastique augmentée.

c) Sur le plan radiologique

La densité osseuse est normale et il n'existe pas de strie de LOOSER-MILKIAN.

Le malade sort avec un traitement ne comportant que des antalgiques. Il est revu en Juin 1969 à l'occasion d'une reprise des douleurs osseuses. Réhospitalisé l'on constate une aggravation des perturbations biologiques : hypocalcémie à 80 mg°/°°, hypocalciurie à 34 mg/24 h, élévation des phosphatases alcalines à 12 Unités King Armstrong alors que la phosphatémie est normale.

Les antécédents de gastrectomie et l'apparition d'une diarrhée pendant l'hospitalisation conduisent au transfert du malade dans le service pour explorations en Juillet 1969.

III - ETUDE DES TROUBLES DIGESTIFS

A - LA DIARRHEE

Remonte à l'adolescence : dès l'âge de 15 ans, le malade s'est plaint de diarrhée modérée, intermittente, faite de selles molles et impérieuses. En 1946, la survenue d'épigastralgies en barre avec irradiations scapulaires gauches, post-prandiales tardives fait demander un transit baryté qui découvre un ulcère du bulbe duodénal. En 1952 apparaît un mélaena qui fait poser l'indication opératoire. Dans les suites immédiates de la gastrectomie, la diarrhée s'aggrave : les selles sont nombreuses "volumineuses" et graisseuses. Divers traitements symptomatiques n'ont aucun effet sur la diarrhée qui finit par entraîner une altération de l'état général avec amaigrissement de 8 kg, et une hospitalisation, en 1966, à l'Hôpital de la Croix Saint-Simon où l'on constate, à l'examen coprologique, une stéatorrhée et des fibres musculaires non digérées. Un traitement par la pancrélipase(R) est spectaculaire : la diarrhée cède, les selles deviennent moulées. De 1966 à Février 1969, les tentatives d'arrêt de la pancréalipase se soldent par la réapparition de la diarrhée qui cède aussitôt à la reprise du médicament.

Lors de l'hospitalisation, il existe 2 à 3 selles quotidiennes régulièrement réparties dans la journée, pâteuses, de poids quotidien normal : 255 g/24 heures

sur une moyenne de 12 jours. L'asthénie et l'anorexie sont très marquées. Il n'y a pas de douleur abdominale.

B - L'EXAMEN CLINIQUE

Montre un malade cachectique = 36 kg pour 1,65 m.

L'auscultation cardiaque note un discret souffle d'insuffisance aortique L'ECG est normal, la tension artérielle 190-80 mm Hg.

A l'examen de l'abdomen, la palpation découvre une hépatomégalie modérée portant sur le lobe gauche, ferme, de surface lisse et régulière avec une flèche de 12 cm sur la ligne mamelonnaire, La rate n'est pas palpable.

C - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1.- Généraux

- NFS : Globules rouges : 3 470 000 : hémoglobine : 10,25g%
  Globules blancs : 8 500 : Formule leucocytaire normale.

- VS : 1è heure : 30 mm; 2è heure : 70 mm.

- GLYCEMIE : 0,80 g°/°°; pas de glycosurie.

- IONOGRAMME : sanguin : Cl = 108 mEq°/°°
  Na = 143 mEq°/°°
  K = 5,6mEq°/°°
  RA = 19,5mEq°/°°

  Urinaire : Cl = 134 mEq/24 h
  Na = 106 mEq/24 h
  K = 37 mEq/24 h

- LIPIDES TOTAUX : 4,90 g°/°°

- PROTIDES TOTAUX: 60 g°/°°

- ELECTROPHORESE : Albumine : 30 g
  Globulines : α_1 = 3
  α_2 = 3,6
  β = 8,4
  γ = 15

- LIPIDES SERIQUES : . Cholestérol total = 1,15 g°/°°
  . Triglycérides : 0,62 g°/°°
  . Phospholipides : 1,66 g°/°°
  . Carotène : 32 γ %
  . Vitamine A = 175 U %

- BILAN HEPATIQUE : . Bilirubine : 5 mg°/°°
  . SGOT : 11 UI
  . Taux de prothrombine : 85%
  . Test de floculation : négatifs
  . Fer sérique : 105 l%. Coefficient de saturation de la sidérophiline : 60%

- MAGNESEMIE : 23 mg°/°°

- INDICANURIE : 65 mg/24 h.

2.- Explorations gastro-intestinales et pancréatiques

a) Radiologiques

1°) La radiographie de l'abdomen sans préparation découvre l'existence de calcifications pancréatiques nombreuses et disséminées dans tout l'organe.

2°) Le transit baryté montre qu'il existe un bon fonctionnement de l'anastomose et qu'il n'y a aucune lésion pariétale à ce niveau. La lecture des clichés pré-opératoires pratiquée en 1952 permet d'affirmer l'existence à cette époque de calcifications pancréatiques cependant moins diffuses.

3°) La cholangiographie intra-veineuse révèle une voie biliaire principale

de calibre normal. L'opacification du cholécyste est obtenue sur les clichés tardifs et ne montre pas de lithiase.

4°) Le transit du grêle ne montre ni diverticule ni dilatation des anses grêles. Il existe une discrète floculation iléale de la baryte. La valvule de BAUHIN est atteinte à la 6è heure.

b) Biologique

1°) La sécrétion gastrique pré et post-histaminique étudiée par tubage montre un débit chlorhydrique nul.

2°) La sécrétion pancréatique, étudiée par tubage duodénal, après sécrétine-pancréozymine met en évidence le déficit accusé de la sécrétion exocrine enzymatique.

3°) L'étude des sels biliaires (cf tableau)

4°) Les dosages fécaux (cf tableau) pratiqués pendant trois jours consécutifs montrent :

- Un poids de selles normal : 260 g/24 h
- Une stéatorrhée très importante : 23,50 g/24 h.
- Une créatorrhée modérément augmentée : 2,30 g/24 h.

DATES	Poids g/24h	Graisses g/24h	Azote g/24h	H_2O %	Cl mEq/24h	Na mEq/24h	K mEq/24h
16.7 au 17.7.69	180	18,7	1,71	73,8	2,26	4,50	21,4
17.7 au 18.7.69	380	30,8	5,09	72,47	4,89	15,54	36,62
18.7 au 19.7.69	220	21,12	0,264	72	3,35	11,75	17,82
EXTRAITS PANCREATIQUES 26.VII.1969							
1.12 au 2.12.69		18,45	1,08				
5.12 au 6.12.69		7,66	1,27				
7.12 au 8.12.69		18,73	0,85	70,84	0,56	1,49	11,07

TAUX DES SELS BILIAIRES

	LIQUIDE JEJUNAL				SERUM
	AVANT REPAS D'EPREUVE	APRES REPAS D'EPREUVE			
		0–15 mn	30–45 mn	60–75mn	
SELS BILIAIRES CONJUGUES					
Taurocholate	1,87	0,35	0,46	0,74	0
Taurochénodéoxycholate + Taurodéoxycholate	2,39	0,48	0,65	1	0
Glycocholate	9,84	2,05	2,37	5,25	0=
Glycochénodéoxycholate + Glycodéoxycholate	10,96	1,72	2,37	7,90	0
TOTAL	25,06	4,60	5,85	14,89	0
SELS BILIAIRES LIBRES					
Cholate	0	0	0,044	0,056	0
Chénodéoxycholate	0	0	0	0	0
Déoxycholate	0	0	0	0	0
TOTAL	0	0	0,044	0,056	0

5°) Les tests d'absorption

. Hyperglycémie per os au glucose est de type diabétique avec élévation très précoce de glycémie : 1,75 g°/°° dès la dixième minute et flèche de 0,90 g par rapport à la glycémie témoin.

. Le test au xylose après absorption de 0,25 g de D-xylose montre une xylosémie normale à 0,53 g°/°° mais la xylosurie n'a pu être évaluée en raison d'incidents techniques.

. Le test de Schilling avec adjonction de facteur intrinsèque est anormal à 4,73% du QI.

c)- Histologiques

La biopsie du grêle (5 prélèvements étagés de 1,75 m à 0,80 m des arcades dentaires) montre "une muqueuse un peu irrégulière dans sa morphologie mais ni inflammatoire ni atrophique" Docteur C. BOGNEL.

d)- Bactériologiques

Le tubage jéjunal protégé met en évidence des concentrations excessives de colibacilles : 2×10^8/ml avant repas d'épreuve et 4×10^6 après repas d'épreuve

Un traitement par extraits pancréatiques (3 flacons par jour) est institué à partir du 26 Juillet 1969.

IV - EVOLUTION

A - DES TROUBLES DIGESTIFS

Dès l'institution de l'opothérapie pancréatique substitutive, la diarrhée cède, les selles sont moulées. Parallèlement, une reprise de l'appétit se dessine et l'état général s'améliore. Le malade part en convalescence pendant 2 mois dans un centre diététique.

Une hospitalisation de contrôle est pratiquée en Décembre I969.

a) Sur le plan clinique : l'état général est bon : la prise de poids est de 6 kg (36 kg —— 42 kg). La diarrhée n'est pas réapparue. Les douleurs abdominales sont absentes.

b) Sur le plan biologique :

1.- Les dosages fécaux montrent qu'il persiste une stéatorrhée encore accusée à 14,50g/24 h sur une moyenne de 3 jours consécutifs, alors que le poids des selles et la créatorrhée sont à des chiffres normaux.

2.- Le test de Schilling avec adjonction de facteur intrinsèque s'est normalisé à 16,6% du QI.

B - DES TROUBLES OSSEUX

1.- Un bilan sur le plan clinique et radiologique pratiqué en octobre I969 est normal.

2.- Sur le plan biologique, l'étude des paramètres biochimiques n'est pas tout à fait satisfaisante :

. La calcémie reste légèrement abaissée : 89 et 86 mg°/°°
. La calciurie est toujours basse : 19 et 25 mg/24 heures
. Les phosphatases alcalines sont modérément élevées à 58 UI

3.- L'épreuve d'absorption de la vitamine D tritiée sous extraits pancréatiques montre une absorption médiocre à 18% du Q.I. avec une courbe plasmatique plate et des graisses fécales totales à 12,46 g/24 heures sur la moyenne de 3 jours de l'épreuve.

Le malade sera revu en consultation de rhumatologie en juin I970 où l'on constate la stabilisation des troubles osseux. Cependant, au début de septembre, il sera admis à l'Hôpital TENON pour une poussée d'insuffisance rénale.

EN RESUME

Chez un homme de 71 ans :

1) Est découverte, en 1957, à l'âge de 58 ans, un an après le diagnostic d'une spondylarthrite ankylosante, une OSTEOMALACIE typique sur le plan clinique, biologique et histologique, traitée avec succès par 1 800 000 Unités de vitamine D.

2) Sur le plan digestif, existe une diarrhée importante apparue dans l'adolescence et, en 1952, est pratiquée pour ulcère duodénal une gastrectomie de type FINSTERER qui aggrave la diarrhée. Celle-ci a été améliorée par l'opothérapie pancréatique substitutive.

3) Sur le plan rénal, existent des altérations discrètes des épreuves fonctionnelles.

4) En 1969, est porté le diagnostic de PANCREATITE CHRONIQUE CALCIFIANTE en fait, les calcifications existaient déjà sur les clichés pré-opératoires de 1952.

Les explorations digestives montrent une stéatorrhée importante et une créatorrhée. L'étude radiologique et histologique montre l'intégrité de l'intestin grêle. Il existe une hépatomégalie sans altérations des épreuves fonctionnelles hépatiques et une pullulation microbienne confirmée par le tubage jéjunal. Le test de SCHILLING, retrouvé une première fois perturbé, s'est normalisé et l'étude des sels biliaires avant et au cours d'un repas d'épreuve montre l'absence de déconjugaison et une concentration en sels biliaires conjugués supérieure à la concentration micellaire critique.

L'opothérapie pancréatique substitutive laisse persister une stéatorrhée importante et une malabsorption de la vitamine D3-3H, ce qui, malgré la négativité des explorations, laisse soupçonner un facteur étiopathogénique associé.

OBSERVATION N° 3

Madame COU... Simone, née le 8 Mars I90I, femme de ménage, est adressée le 21 Décembre I968 dans le service du Professeur BERNIER par le Docteur Ph.BORDIER (Service du Professeur de SEZE) pour l'exploration d'une stéatorrhée associée à une ostéomalacie.

I - ANTECEDENTS

A - MEDICAUX

1) En Juin I95I, infection urinaire à colibacilles.

2) En Mai I952, polynévrite éthylique des membres inférieurs associée à une hépatomégalie.

3) En Avril I954, pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse traitée en sanatorium

4) En Janvier I964, début des troubles osseux sur lesquels nous reviendrons.

5) En Avril I968, poussée de décompensation oedémato-ascitique de la cirrhose.

B - GYNECOLOGIQUES

Ménopause à 48 ans. Sans enfants.

II - ETUDE DES TROUBLES OSSEUX

A - LES DOULEURS OSSEUSES

apparaissent en Janvier I964 : douleurs inguinales bilatérales avec sensation de blocage des hanches. Elles sont déclenchées par la station debout, la marche et disparaissent au repos. En Février, à la suite d'une chute sur la main droite, la radiographie découvre une fracture de POUTEAU COLLES, qui consolide dans des délais normaux et au cours desquels la malade suit un traitement calcique et vitaminique dont on ne peut préciser la nature.

A partir de I965 les douleurs deviennent vives, s'étendent aux cuisses et aux genoux rendant la marche très pénible. Elles finissent, à partir de février I966 par interrompre toute activité et par confiner la malade au lit.

Elle est hospitalisée en novembre I968 dans le service du Docteur CALVET à la suite d'une vive douleur de la hanche droite ressentie au lever du lit. La radiographie du bassin objective l'existence d'une fracture sous-trochantérienne droite qui est enclouée. Cette fracture pathologique fait demander une étude des constantes phospho-calciques qui révèle des perturbations évocatrices d'une ostéomalacie.

B - LES EXPLORATIONS OSSEUSES

Elles sont réalisées dans le service du Professeur de SEZE.

1.- L'examen clinique montre qu'il existe un contexte algique diffus, la pression osseuse déclenchant de vives douleurs. On note, une cyphose dorsale accentuée et une ébauche de thorax en cloche. Les signes de TROUSSEAU et de CHVOSTEK sont négatifs.

2.- Les radiographies du squelette révèlent, outre une déminéralisation osseuse diffuse, des fissures de LOOSER-MILKMAN :

- Strie bilatérale des branches ischio-pubiennes à leur partie moyenne
- Fissure des 5è et 6è côtes droites
- Strie de la clavicule droite à l'union du tiers moyen et du tiers externe

3.- Les examens biologiques (cf tableau) montrent :

- Une calcémie très abaissée à 70 mg°/°°
- Une phosphatémie effondrée à 10 mg°/°°
- Une calciurie basse à 50 mg/24 heures
- Des phosphatases alcalines élevées : 12,5 Unités Bodansky.

DATES	Calcémie	Phosphatémie	Calciurie	Phosphaturie	Magnésémie	Phosphatases alcalines	Hydroxyprolinurie mg/24h
18.11.68	70	10	50	372		12,5 UB	47
40 000 U. de VITAMINE D = 20.XI.1968							
25.11.68	85	38,5	63	400		265 UI	
9. 1.69	80	24	31,5	170		470 UI	
27. 1.69	91	30	46,5		13		
40 000 U. de VITAMINE D = 18.IV.1969							
80 000 U. de VITAMINE D = 7.V.1969							
2. 7.69	88	36	224				
28.7.69	102	39	265				
18.8.69	105	42,5	176	870		41 UKA	
25.8.69	96	40	65	1260			
15.9.69	96	42	224	578		135 UI	

4 - La biopsie osseuse de la crête iliaque faite avant toute vitaminothérapie D confirme le diagnostic d'ostéomalacie en révélant :

"Tissu osseux : volume total augmenté, volume ostéoïde très augmenté, volume calcifié très réduit.

Résorption : ostéolyse ostéoclastique et périostéocytaire très importante.

Construction : apparition ostéoïde considérable sans front de calcification.

Moelle : jaune et fibreuse.

Conclusion : Aspect d'ostéomalacie typique et sévère".

C - L'ORIGINE DIGESTIVE est d'emblée envisagée en raison de la diarrhée chronique.

L'examen coprologique de GOIFFON révèle une digestion insuffisante des fibres musculaires et des graisses, une stéatorrhée et une créatorrhée très accusées.

L'étude de l'absorption de la vitamine D tritiée montre que l'absorption est nulle avec une stéatorrhée sur la moyenne des 3 jours de l'épreuve à 33 g/24 h.

On conclut à une malabsorption responsable de l'ostéomalacie et la malade est transférée dans le service le 21 Novembre 1968.

III - ETUDE DES TROUBLES DIGESTIFS

A - LA DIARRHEE

Est apparue en 1952. Elle est faite de 3 à 4 selles par jour, pâteuses, d'émission le plus souvent nocturne, non graisseuses, et accompagnées de coliques abdominales. Cette diarrhée a persisté inchangée jusqu'à l'hospitalisation.

Dans le service, les selles sont au nombre de 2 à 3 par jour, pâteuses, claires et stéatorrhiques. Leur poids moyen est augmenté : 360 g/24 h sur une moyenne de 10 jours. Cette diarrhée s'accompagne d'une asthénie et d'une anorexie très marquées.

B - L'EXAMEN CLINIQUE

Montre une malade dénutrie : 41 kg pour 1,59 m, présentant une pâleur cutanéo-muqueuse modérée. La langue est dépapillée, rouge et vernissée. Il existe une expectoration mucopurulente associée à quelques râles bronchiques humides.

Le coeur est normal à l'auscultation et à l'ECG. La tension artérielle = 140 - 80 mm Hg.

A l'examen de l'abdomen, il existe une circulation veineuse collatérale thoraco-abdominale et une hématomégalie portant surtout sur le lobe gauche dure mais régulière, à bord inférieur tranchant. La rate n'est pas palpable et il n'y a pas d'ascite.

C - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1 - Non spécifiques

- NFS : Globules rouges 3 740 000 avec anisocytose et anisochromie
  hématocrite : 33 %; hémoglobine : 11,50 g%
  Globules blancs : 12 000, Polynucléaires : neutrophiles : 69%
  Lymphocytes : 29 %
  Monocytes : 2 %

- VS : 1è heure 17 mm; 2è heure : 38 mm.

- GLYCEMIE : 0,90 g°/°°

- PROTIDES TOTAUX : 69 g°/°°

- ELECTROPHORESE : Albumine 26,5 g°/°°; globulines : α_1 = 3,3
  α_2 = 4,4
  β = 7,6
  γ =21,4

- LIPIDES TOTAUX = 5,1 g°/°°

- IONOGRAMME sanguin : Cl : 104 mEq °/°°
  Na : 141 mEq °/°°
  K^+ : 3,5 mEq °/°°
  RA : 22,5mEq °/°°

  urinaire: Cl : 62 mEq/24 heures
  Na : 58 mEq/24 heures
  K : 14 mEq/24 heures

- INDICANURIE : 12 mg/24 heures

- MAGNESEMIE : 15 mg°/°°

- BILAN D'HEMOSTASE (Docteur VERGOZ)
  . Temps de Quick : 50%
  . Taux de prothrombine : 39%
  . Proconvertine-Facteur X = 34%
  . Proaccélérine : 77%.

- BILAN HEPATIQUE

. Tests de floculation : MAC LAGAN : 17 UV
KUNKEL ZINC: 31 UV

. Transaminases : normales

. Fer sérique : 102 %

. Bilirubine : 14 mg °/°°

. Cholestérol total : 1,30 g°/°°

. Clearance fractionnelle de la BSP est altérée avec une pente P_1 à 6,3 % et une Pente P_2 à 1,5 %

- BILAN RENAL

. La recherche d'une protéinurie est négative

. L'urée sanguine : 0,25 g°/°°

. La clearance de la créatinine est à 37 mg/mn

. Le compte d'ADDIS : hématies : 4 500/mn
leucocytes : 142 000/mn

. La cytobactériologie des urines montre :

- l'existence de nombreux germes gram - à l'examen direct
- la présence de colibacilles sur milieu de Sabouraud

Un traitement par le Négram(R) après antibiogramme est institué : le culot urinaire de contrôle, pratiqué après deux semaines, est stérile.

. L'urographie intraveineuse effectuée sous perfusion montre une sécrétion normale et symétrique des deux reins. Les cavités excrétrices droites sont normales. A gauche, il existe un uretère bifide.

2 - Explorations gastro-intestinales et pancréatiques

a) Radiologiques

1°) Le transit gastro-duodénal révèle l'existence d'importante varices oesophagiennes et cardio-tubérositaires mais découvre surtout la présence de calcifications pancréatiques, moulant l'organe ; il existe en outre des anomalies du plissement muqueux duodénal.

2°) Le lavement baruté est normal.

3°) Le transit du grêle montre un ralentissement de l'index baryté, la valvule de BAUHIN ayant été atteinte à la 7è heure. Il existe un épaississement muqueux du grêle proximal mais l'iléon est normal.

b) Biologiques

1°) La sécrétion gastrique, pré et post-histaminique est normale.

	VOLUME ml/heure	DEBIT HCL mEq/heure
1è heure	39	0,78
1è injection d'Histamine 2è heure	109,5	9,80
2è injection d'Histamine 3è heure	85	8,40

2°) La sécrétion pancréatique étudiée par tubage duodénal après sécrétine pancréozymine est effondrée.

3°) Les dosages fécaux (cf tableau) montrent en moyenne :

- Un poids de selles augmenté : 375 g/24 heures
- Une stéatorrhée très accusée : 27 g/24 heures

4°) Les tests d'absorption

. L'hyperglycémie provoquée per os au glucose montre une courbe de type paradiabétique avec une flèche de 0,65 g par rapport à la glycémie témoin. Maximum à la 90è minute et retour à la normale à la 4è heure.

. Le coefficient d'assimilation glucidique mesuré par l'hyperglycémie intraveineuse montre un K abaissé à 0,34 % (N = 1 à 2 %).

DATES	Poids g/24h	Graisses g/24h	H_2O %	Cl mEq/24h	Na mEq/24h	K mEq/24h
17.11 au 18.11.68	580	36				
18.11 au 19.11.68	330	22,7				
19.11 au 20.11.68	335	13,7				
22.11 au 23.11.68	220		82	1,58	20,4	14,3
23.11 au 24.11.68	380		78,37	4,28	28,9	18,8
24.11 au 25.11.68	400		78,30	3,22	36,9	16,6
10.12 au 11.12.68	410	53,7				
11.12 au 12.12.68	520	20,7				
12.12 au 15.12.68	200	16,4				
EXTRAITS PANCREATIQUES 27.XII.1968						
4.1 au 5.1.69	345	7,55				
5.1 au 6.1.69	230	12,75				
6.1 au 7.1.69	400	23,60				
18.1 au 19.1.69	85	8,2				

. L'hyperglycémie au lactose est normale et ne déclenche aucune diarrhée.

. Le test au xylose après ingestion de 25 g de D-xylose révèle que l'élévation de la xylosémie est satisfaisante à 0,43 g °/°° mais la xylosurie est un peu basse à 3,10 g au cours des 5 premières heures ($N = 5,7 \pm 1,4$).

. Le test de Schilling sans facteur intrinsèque est à 6,07 du QI. Effectué avec adjonction de facteur intrinsèque, Il est paradoxalement plus bas à 0,I6 % du QI.

c) Histologiques

La biopsie du grêle (4 prélèvements étagés de 1,30 m à 0,90 m des arcades dentaires) montre que "la muqueuse, siège d'une atrophie villositaire partielle, est caractérisée par une hypercrinie très importante des glandes et du revêtement.

Les phénonènes inflammatoires associés sont minimes mais il existe une importante réaction scléreuse". Docteur C. BOGNEL.

d) Bactériologiques

Les coprocultures faites sur milieux CHAPMAN et S.S. mettent en évidence l'existence de germes de type Escherichia Coli.

Un traitement par extraits pancréatiques (3 flacons par jour) est institué à partir du 27 Décembre 1968.

IV - EVOLUTION

A - SUR LE PLAN DIGESTIF

1 - Cliniquement

Après deux semaines de traitement, aucune amélioration ne se dessine : la diarrhée persiste inchangée; les selles sont toujours pâteuses, de poids moyen élevé 370 g/24 heures sur une moyenne de 12 jours. L'état général reste médiocre avec un poids stationnaire. La persistance d'un état fébrile, qui, compte-tenu des antécédents tuberculeux, fait instituer un traitement tuberculostatique de couverture en même temps qu'est déclenché un bilan pulmonaire et rénal à la recherche d'une lésion spécifique, bilan qui se révélera négatif.

A partir du IO janvier I965, l'apyrexie est obtenue, l'état général commence à s'améliorer, la diarrhée cède, les selles deviennent moulées.

2 - Biologiquement

a) Examens généraux

- NFS : Globules rouges : 3 820 000; réticulocytes : 4 %
  Hémoglobine : 12,5 g %; Hématocrite : 42 %.
  Globules blancs : 9 200; Formule leucocytaire normale.
  Plaquettes : 145 000.

- VS : 1è heure : 17 mm; 2è heure : 40 mm.

- COMPTE D'ADDIS : Hématies à 600/mn
  Leucocytes : 2 200/mn
- CULOT URINAIRE : stérile
- CLEARANCE DE LA CREATININE : 60 ml/mn
- L'INSUFFISANCE HEPATIQUE est patente avec hypoalbuminémie à 27 g°/°° et taux de prothrombine à 46 %.
- INDICANURIE : 97 mg/24 heures.

b) Test d'absorption

1) Les dosages fécaux montrent que le poids des selles par 24 heures est dans les limites normales. Par contre, la stéatorrhée, quoique moins importante, reste cependant à un taux élevé : 14,6 g/24 heures sur une moyenne de 3 jours consécutifs. Un contrôle effectué, deux semaines plus tard sur un seul jour, révèle que la stéatorrhée est modérée à 8,2 g par 24 heures.

2) Le test de Schilling avec adjonction de facteur intrinsèque, pratiqué sous bicarbonate s'est normalisé à 15,9 % du Q.I.

3 - Histologiquement

La biopsie du grêle (2 prélèvements de 1,20 m à 1 m des arcades dentaires) montre "une muqueuse de morphologie irrégulière caractérisée par une cellularité du chorion riche en cellules disposées en foyer ". Docteur C. BOGNEL.

B - SUR LE PLAN OSSEUX

L'évolution des troubles osseux après administration en novembre 1968 de 40 000 U de vitamine D est favorable.

1 - Sur le plan clinique, les douleurs osseuses s'estompent rapidement, seules persistent à la mobilisation puis à l'appui quelques douleurs au niveau de l'enclouage.

2 - Sur le plan biologique :

. La calcémie remonte lentement : 85-80-91 mg °/°°
. La phosphatémie se normalise : 38,5 - 24 - 30 mg°/°°
. La calciurie reste cependant basse : 63 - 31,5 - 46,5 mg/24 heures
. Les phosphatases alcalines élevées : 265 et 470 UI.

En avril et en mai I969, la malade reçoit respectivement 40 000 et 80 000 unités de la vitamine D. Fin juillet, les paramètres biochimiques sont redevenus normaux. Seules, demeurent élevées les phosphatases alcalines qui, compte-tenu de la cirrhose, restent d'interprétation difficile.

3 - Sur le plan radiologique : dès janvier I969, la cicatrisation des fissures de LOOSER-HILMAN est obtenue, l'os s'est considérablement reminéralisé, l'ébauche de cal osseux au niveau du foyer de fracture est nette.

4 - Sur le plan histologique : une nouvelle biopsie osseuse faite en février I969 confirme l'évolution favorable en révélant que s'il existe une richesse en tissu ostéoïde, le volume de l'os calcifié s'est considérablement accru avec présence de quelques fronts de calcification.

Un contrôle de l'absorption de la vitamine D tritiée sous extraits pancréatiques n'a pas été possible et la malade n'a plus été revue ni en rhumatologie ni dans le service.

EN RESUME

En I968, chez une femme de 67 ans, sont diagnostiquéss:

1) Une OSTEOMALACIE sévère, évoluant cliniquement depuis trois ans; typique sur le plan radiologique, biologique et histologique et guérie par l'administration de 160 000 unités de vitamine D.

2) Une PANCREATITE CHRONIQUE CALCIFIANTE d'origine éthylique avec déficit accusé de l'activité enzymatique au tubage et entraînant une malabsorption majeure des lipides.

3) UNE CIRRHOSE ETHYLIQUE évoluée avec altérations des épreuves fonctionnelles et insuffisance hépato-cellulaire.

Les explorations digestives montrent une stéatorrhée très accusée et une absorption de la vitamine D tritiée nulle.

L'opothérapie pancréatique substitutive laisse persister une stéatorrhée importante; cependant, des explorations en vue de déceler un facteur étiopathogénique associé n'ont pu être réalisées.

OBSERVATION N° 4

Monsieur BART... Alfred, né le I9 Septembre I913, plombier, est adressé le 8 décembre I969 dans le service du Professeur BERNIER par son médecin traitant pour l'exploration d'une diarrhée chronique sévère.

I - ANTECEDENTS

1) Diphtérie dans l'enfance.

2) Découverte en I957 d'une tuberculose pulmonaire d'abord traitée par la triple association : ISONIAZIDE-P.A.S. et STREPTOMYCINE puis par ISONIAZIDE et P.A.S. en raison de la survenue d'une hypoacousie bilatérale.

3) Ethylisme chronique.

II - HISTOIRE DE LA MALADIE

Est dominée par les troubles osseux qui seront explorés avant les troubles digestifs.

Les douleurs osseuses se déclarent en I960 : d'abord thoraciques, elles s'étendent progressivement aux genoux et aux chevilles. Des infiltrations intra-articulaires d'hydrocortisone au niveau de ces articulations entraînent une amélioration passagère.

En Mai I962 apparaissent des métatarsalgies gauches et des douleurs inguino-pubiennes bilatérales. Des radiographies faites à cette époque montrent une déminéralisation osseuse. En décembre, les douleurs s'aggravent; elles sont diffuses à tout le squelette, lancinantes à la marche. Elles finissent en Mars I963 par

interrompre toute activité. Le malade est finalement hospitalisé dans le service du Professeur de SEZE le 20 Mai 1963.

III - EXPLORATION DES TROUBLES OSSEUX

A - L'EXAMEN CLINIQUE

Montre une marche "en canard". Il existe une cypho-scoliose dorsale à concavité droite avec une raideur douloureuse de tout le rachis. La pression osseuse déclenche de vives douleurs. Les articulations périphériques sont libres. Il n'existe ni tuméfaction osseuse, ni signe de tétanie.

On note, en outre, une discrète circulation veineuse collatérale des flancs et une hépatomégalie modérée.

B - LES RADIOGRAPHIES DU SQUELETTE

Révèlent outre une déminéralisation osseuse diffuse :

- Au niveau du thorax, des stries de LOOSER-MILKMAN siégeant sur les cinquième et huitième côtes droites, sur les septièmes, huitième et dixième côtes gauches.

- Au niveau du bassin, un aspect aréolaire diffus avec présence de microgéodes.

- Au niveau des mains, des images de résorption sous-périostée au niveau des phalanges.

- Au niveau du pied gauche, une fissure de l'extrémité antérieure du quatrième orteil.

C - L'ENQUETE BIOLOGIQUE

1 - Les paramètres biochimiques (cf tableau) montrent :

. Une hypercalcémie modérée : 107 mg°/°°
. Une hypophosphatémie nette : 20 mg°/°°
. Des phosphatases alcalines élevées : 17 U Bodansky
. Une calciurie à la limite inférieure de la normale : 88 mg/24 heures.

DATE	CALCEMIE	PHOSPHATEMIE	CALCIURIE	PHOSPHATURIE	PHOSPHATASES ALCALINES
25.5.1963	107	20	88	252	17 U.B.
27.5.1963	105	25	125	412	
	PERFUSION CALCIQUE DE 616 mg Ca				
Fin de perfusion	117	21	158	340	
6 heures après	124	22			
10.6.1963	110	30	70	575	
	PERFUSION CALCIQUE DE 880 mg Ca				
Fin de perfusion	127	25	152	370	
6 heures après	116	27			
	15 mg VITAMINE D_2 = 24 - 25 juin 1963				
26.6.1963	116	25	42	450	
29.6.1963	111	27	66	452	
2.7.1963	117	26	116	460	
	1ère INTERVENTION PARATHYROIDES : 3.7.1963				
3.7.1963	120	23	22	158	
4.7.1963	119	24	109	782	
5.7.1963	124	26	113	495	
6.7.1963	128	28	120	435	
8.7.1963	137	26	189	477	
9.7.1963	132	26	237	522	
10.7.1963	131	25	151	468	
12.7.1963	129	24	259	440	
16.7.1963	125	20	109	390	
20.7.1963	110	26	31	1 287	
22.7.1963	110	24	26	1 615	14,5 U.B.
	PHOSPHONEUROL 2g/jour				
13.9.1963	100	24	30	960	14,5 U.B.
	PERFUSION CALCIQUE DE 616 mg Ca				
Fin de perfusion	94	28	100	560	
6 heures après	107	28			
	PERFUSION CALCIQUE DE 1 232 mg Ca				
Fin de perfusion	151	23	243	400	
6 heures après	119	18			
	2è INTERVENTION:EXERESE DE L'ADENOME PARATHYROIDE 16.10.1963				
16.10.1963	111	18	16,5	64	
17.10.1963	93	13	9,5	65	
18.10.1963	76	16	33	12	
19.10.1963	69	16	80	50	
21.10.1963	68	20	21	39	
22.10.1963	68	21	10	15	
24.10.1963	58	26	12	17,5	
	REGIME HYPERCALCIQUE : 1500mg/jour				
18.10.1963	68	25	37	20	
31.10.1963	69	30	14	144	
4.11.1963	72	33	56	308	
12.11.1963	69	31	32	230	
15.11.1963	70	27	30	128	
	15 mg VITAMINE D_2: 600 000 U/semaine pdt 6 semaines				
9.11.1963	77	26	24	60	
5.12.1963	72	30	52	26	
16.12.1963	68	30	288	50	
4. 1.1964	74	30	30	20	
20. 1.1964	68	37	61	57	
27. 1.1964	70	41	14	350	
7. 2.1964	74	42			
11. 3.1964	86	48	16	500	7 U.B.
3. 4.1964	88	48	56	280	
13. 6.1964	91	44	129	391	3,4 U.B.

2 - Les épreuves d'hypercalciurie provoquée révèlent une rétention franche du Ca perfusé, l'élimination n'étant que de :

- 13% après perfusion de 616 mg Ca.
- 10% après perfusion de 880 mg Ca.

3 - Bilan au Ca_{45} du 15-21 Juin met en évidence :

- Un pool miscible et un turnover très augmentés
- Une absorption intestinale pratiquement totale.

		VALEURS NORMALES
POOL	34 600 mg	6 000 ± 1 000
TURNOVER	9 550 mg/j	1 200 ± 100
ACCRETION	8 713 mg/j	900 ± 100
RESORPTION	8 727 mg/j	900 ± 100
Ca FECAL ENDOGENE	676 mg/j	150
ABSORPTION VRAIE	99 %	50 ± 10

Par la méthode des bilans, on obtient :

BILAN Ca	=	727 - (680 + 61) = - 14 mg/jour
BILAN P	=	1 432 - (289 + 459)= + 684 mg/jour

D - LA BIOPSIE OSSEUSE

De la crête iliaque révèle que " l'architecture osseuse n'a pas été parfaitement conservée et les travées sont d'épaisseur très inégale. Il existe de larges bordures ostéoïdes. La moëlle est fibro-adipeuse" Docteur MAZABRAUD .

Au terme de cette enquête, biologique, radiologique et histologique, aspect d'ostéomalacie avec très importante réaction hyperparathyroïdienne.

E - A LA RECHERCHE D'UNE ETIOLOGIE A CETTE OSTEOMALACIE

1 - Le bilan rénal est normal

Absence de protéinurie
Urée sanguine = 0,25 g°/°°
Clearance de la créatinine = 104 ml/mn

2 - Il n'y a pas de notion de carence alimentaire ou solaire.

3 - L'origine digestive est envisagée, en raison, d'une part, de l'hépatomégalie mais sans altérations des épreuves fonctionnelles hépatiques, d'autre part, de la notion de diarrhée récente.
L'examen coprologique met en évidence une digestion insuffisante des fibres musculaires et des graisses.

Cependant les données cinétiques au Ca_{45} concomittantes avec les données statiques sont évocatrices d'une réaction hyperparathyroïdienne très importante. Un bilan radiologique à la recherche de calcifications liées à l'hyperparathyroïdie fait découvrir l'existence de fines calcifications disséminées dans l'aire pancréatique.

Une épreuve à la vitamine D_2 montre que la phosphatémie n'est pas influencée alors que la calciurie augmente.

Compte-tenu de cette hyperparathyroïdie, l'intervention pratiquée le 3 Juillet 1963 dans le service du Docteur CALVET ne trouve pas d'adénome. Seule est constatée une hyperplasie diffuse des parathyroïdes.

Dans les suites opératoires immédiates, l'hypercalcémie s'aggrave, la calciurie s'élève cependant que persiste l'hypophosphatémie, sous-entendant l'échec de l'intervention.

Le malade part en convalescence avec un traitement par l'ion phosphate (2 g/jour sous forme de phosphoneurol).

Réhospitalisé en septembre, l'étude des paramètres biochimiques montre que la calcémie est redevenue normale, mais l'hypophosphatémie persiste. Les épreuves d'hypercalciurie provoquée montrent une rétention de Ca perfusé, l'élimination n'étant que de :

- 11% après perfusion de 616 mg Ca
- 15 % après perfusion de 1 232 mg Ca
- 12 % après perfusion de 616 mg de Ca.

Une nouvelle biopsie osseuse révèle que "les travées osseuses sont très remaniées, recouvertes de larges bordures ostéoïdes et encochées par des lésions de résorption ostéoclastique ".

Ces données conduisent à une seconde exploration chirurgicale des parathyroïdes = l'intervention pratiquée le I6 octobre I963 dans le service du Docteur CALVET découvre un adénome parathyroïdien ectopique rétro-sternal. L'examen histologique montre que la "tumeur est formée par une prolifération cellulaire compacte, de cellules rondes à noyau volumineux et à cytoplasme tantôt clair, tantôt éosinophile. Il existe en de nombreux endroits des dispositions glanduliformes parfois occupées par une sécrétion éosinophile anhiste les capillaires sinusoïdes sont directement en contact de la prolifération cellulaire". (Docteur MAZABRAUD).

Dans les suites immédiates de l'intervention, on assiste à une chute de la calcémie et de la phosphatémie avec apparition de réflexes vifs, signes de CHVOSTEK et de TROUSSEAU.

Sous régime hypercalcique (1 500 mg/jour) la calcémie et la calciurie demeurent basses cependant que la phosphatémie remonte.

Un traitement par la vitamine D (600 000 unités/semaine pendant six semaines) est institué à partir de la mi-novembre : élévation de la phosphatémie qui se normalise mais persistance de l'hypocalcémie et de l'hypocalciurie (hormis sur un seul résultat 288 mg/24 heures).

Un bilan au Ca_{45} pratiqué sur quatre jours (alors que le malade est sous vitaminothérapie D) montre un pool calcique élevé et surtout la normalisation de l'absorption calcique vraie et la baisse du calcium fécal endogène.

POOL	10 900 mg
TURNOVER	2 600 mg/jour
ACCRETION	1 856 mg/jour
RESORPTION	0
Ca FECAL ENDOGENE	138 mg/jour
ABSORPTION VRAIE	62 %

On obtient un bilan Ca et P franchement positif

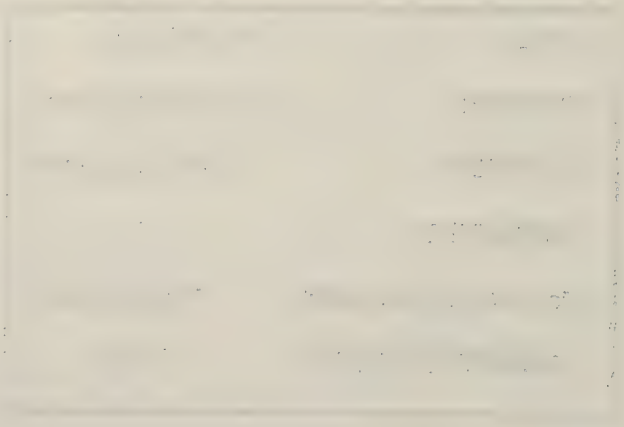
BILAN Ca = 3 196 - (1 328 + 12)= + 1 856 mg/j

BILAN P = 1 024 - (286 + 38)= + 700 mg/j

En décembre I963 et janvier I964, l'étude des paramètres montre la persistance de l'hypocalcémie et de l'hypocalciurie, la normalisation de la phosphatémie.

Un troisième bilan du Ca_{45} du 1 au 7 février (la vitaminothérapie D étant arrêtée depuis un mois) met en évidence un pool calcique très élevé et une absorption intestinale augmentée.

POOL	21 050 mg
TURNOVER	2 357 mg/j
ACCRETION	2 324 mg/j
RESORPTION	1 679 mg/j
Ca FECAL ENDOGENE	16 mg/j
ABSORPTION VRAIE	87 %



On obtient un bilan calcique franchement positif :

BILAN Ca = + 645 mg/jour.

Le malade rentre chez lui à la mi-février, très amélioré, notamment disparition des douleurs osseuses, cicatrisation des fissures mais persistance d'une déminéralisation osseuse diffuse. Aucune vitaminothérapie D n'est instituée; seul un régime hypercalcique (3g/jour) est prescrit. Pendant les premiers mois, le malade est régulièrement revu à la consultation de rhumatologie : en mars et en avril, la calcémie est remontée mais reste à la limite inférieure de la normale (86 et 88 mg°/°°), la calcémie est basse (16 et 56 mg/24 heures) tandis que la phosphatémie est élevée (48 mg°/°°). En février, tous les paramètres biochimiques sont redevenus normaux.

Ultérieurement, le malade sera perdu de vue jusqu'en 1969 date à laquelle un épisode digestif sévère est le motif de l'hospitalisation dans le service du Professeur BERNIER.

IV - LES TROUBLES DIGESTIFS - LEUR EXPLORATION

A - LES TROUBLES DIGESTIFS

Le malade se plaint depuis 1960 de diarrhée intermittente : deux à trois selles quotidiennes molles, par crises de quelques jours et alternant avec des périodes de transit normal.

En Mai 1969, survient une poussée oedémato-ascitique en relation avec une cirrhose déjà évoluée. L'assèchement est obtenu par l'association de diurétiques et d'un régime désodé.

En Août, il reprend ses activités cependant qu'il persiste une asthénie et une anorexie très marquées. En novembre, la diarrhée s'aggrave brutalement, faite de plusieurs selles liquides et accompagnées de fièvre, de vomissements

alimentaires et de brûlures épigastriques. L'état général décline rapidement motivant l'hospitalisation le 8 décembre 1969.

Dans le service, il existe une diarrhée sévère : 3 à 7 selles liquides, claires et fétides, de poids moyen très élevé (420 à 2 080 g) avec une moyenne de 970 g/24 heures sur une moyenne de quinze jours.

B - A L'EXAMEN D'ENTREE

Le malade est pâle, fébrile et sub-ictérique. Le poids est de 42,500 kg pour 1,60 m. Il existe une asthénie intense.

L'examen pulmonaire et cardio-vasculaire est normal. La tension artérielle 120 - 60 mm Hg.

Au niveau de l'abdomen, il existe une discrète circulation veineuse collatérale des flancs et la palpation découvre une importante hépatomégalie prédominant sur le lobe droit avec une flèche de 19 cm sur la ligne mamelonnaire, dure et à bord inférieur tranchant. La rate n'est pas palpable. Il existe, en outre, une matité déclive des flancs dont la ponction ramène un liquide d'ascite hémorragique.

Enfin, au niveau du cou, on note une cicatrice d'intervention qui, à la reprise de l'interrogatoire, se révèle être en relation avec l'exérèse d'un adénome parathyroïdien en 1963.

C - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1 - Non spécifiques :

- NFS : Globules rouges : 4 410 000, Hémoglobine : 13,5g%; hématocrite : 43 %
  Globules blancs : 23 000, - polynucléaires : neutrophiles : 70 %
  - lymphocytes : 19 %
  - monocytes : 11 %

- VS : 1è heure 26 mm; 2è heure 57 mm.

- GLYCEMIE : 1,45 g°/°°

- UREE SANGUINE : 0,25 g°/°°

- LIPIDES TOTAUX : 3,5 g°/°°

- PROTIDES TOTAUX: 65 g°/°°

- ELECTROPHORESE albumine : 31,2 g°/°°
  globulines: α_1 : 3,9
  α_2 : 8,4
  β : 8,4
  γ :12,7

- IONOGRAMME - sanguin : Cl : 100 mEq°/°°
  Na : 126 mEq°/°°
  K : 2,8 mEq°/°°
  RA : 10,5 mEq°/°°

  - urinaire :Cl : 54 mEq/24 h
  Na : 0 mEq/24 h
  K : 45 mEq/24 h.

- HEMOCULTURES : négatives

- CULOT URINAIRE : stérile

- CLEARANCE DE LA CREATININE : 109 ml/mn

- BILAN D'HEMOSTASE (Docteur VERCOZ) :
  - Temps de Quick : 50 %
  - Proconvertine - Facteur X : 31 %
  - Accélérine : 100 %
  - Plaquettes : 120 000/mm3
  - Rétraction du caillot : normale

2 - Le bilan hépatique qu'il convient d'isoler en raison de l'hépatomégalie et de l'ascite :

. Taux de prothrombine : 42 %
. Cholestérol total : 1 g°/°°
. Bilirubine totale : 24mg°/°°; indirecte : 9,5 mg°/°°
. Phosphatases alcalines : 75,5 U.I.
. Transaminases : GOT 62 U.I; GPT : 21 U.I.
. Fer sérique : 40 Y%, coefficient de saturation de la sidérophiline 28 %
. Tests de floculation : négatifs
. L'épreuve fonctionnelle de la BSP est très altérée : Pente P_1 = 4,95%; Pente P_2 = 0,53 %.

. L'examen cytobactériologique du liquide d'ascite met en évidence une surinfection : Polynucléaires : 23 %; Lymphocytes : 66 %; cellules basophiles : 11 %.

. La laparoscopie montre un foie typique de cirrhose micro-nodulaire avec existence de deux nodules volumineux, réguliers et enchassés dans le parenchyme à la partie interne du lobe droit. Il n'existe pas de signes d'hypertention portale. La vésicule et la rate ne sont pas vues. Biopsie du lobe droit qui confirme une cirrhose à un stade histologiquement évoluée avec stéatose.

. La gammagraphie trouve une fixation hétérogène avec une zone plus franche d'hypofixation correspondant aux noyaux signalés en laraposcopie et renforçant la suspicion d'un processus cellulaire sur cirrhose.

. Cependant la recherche de l'α_1 foeto-protéine par test d'immuno-précipitation s'avère négative.

3 - Explorations gastro-intestinales et pancréatiques

a) Radiologiques

1°) Le transit gastro-duodénal, réalisé dans des conditions techniques difficiles

en raison de l'asthénie du malade, montre une hypersécrétion considérable du duodénum et du jéjunum rendant délicate l'interprétation de deux images évocatrices d'ulcérations, l'une bulbaire, l'autre jéjunale.

2°) Le lavement baryté est normal

3°) Le transit du grêle s'effectue dans des délais normaux, le caecum étant opacifié à la 5è heure. Sur le grêle proximal existe un discret épaississement du relief muqueux. On note, sur les clichés tardifs, l'existence d'un petit diverticule duodénal qui demeure injecté.

4°) L'artériographie sélective du tronc coeliaque et de la mésentérique supérieure ne retrouve pas d'image évoquant une pathologie surajoutée et notamment il n'existe aucune tâche au temps parenchymateux. Par contre, elle révèle l'absence de branche porte gauche et l'existence de quelques fines calcifications sur la partie gauche de l'aire pancréatique (Docteur HERNANDEZ).

b) Biologiques

1°) L'étude de la sécrétion gastrique montre une hyperacidité de concentration ainsi qu'une acidité libre atteignant 80 mEq°/°° dans certains échantillons avant histamine et une réponse franche post-histaminique.

	VOLUME	DEBIT HCL
1è heure	94	6,39
1° Injection d'Histamine 2è heure	161	14,60
2° Injection d'Histamine 3è heure	170	16,99

- Ces données, complétées d'une part par les résultats du transit gastro-duodénal, d'autre part, par la présence de deux nodules hépatiques et enfin par la notion de l'exérèse d'un adénome parathyroïdien suggèrent un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON entrant dans le cadre d'une polyadénomatose endocrinienne.

- L'étude du pouvoir sécrétagogue urinaire par le test de GHOSH-LAI, pratiqué dans le service du Professeur BONFILS, renforce cette hypothèse, en montrant une réaction fortement positive pour des concentrations faibles d'urines et de sang (Docteur DUBRASQUET). Un nouveau tubage avec étude du K 25 (Service du Professeur BONFILS) montre que les résultats de la sécrétion gastrique sont sensiblement identiques aux premiers (acidité libre à 82 mEq°/°°) dans certains échantillons débit HCL à 6,24 avant histamine), cependant que pour le K 25, les points alignés sont de K 25 à 45, données n'ayant pas de caractères sécrétoires de ZOLLINGER-ELLISON.

- La recherche d'une polyadénomatose endocrinienne par un bilan endocrinologique complet s'avère négatif.

2°) L'étude de la digestion d'un repas d'épreuve montre une activité lipasique et trypsique nulle.

3°) La sécrétion pancréatique après stimulation par sécrétine-pancréozymine confirme l'insuffisance pancréatique externe.

4°) Les dosages fécaux (cf tableau) montrent sur la moyenne de 3 jours consécutifs:

. Un poids de selles très élevé : 900 g/24 heures

. Des débits hydroélectrolytiques très augmentés surtout en ce qui concerne le K+ : 121,7 mEq/24 heures

. L'absence de stéatorrhée et de créatorrhée.

5°) Les tests d'absorption

. L'hyperglycémie provoquée per os au glucose : révèle une courbe de type paradiabétique : flèche de 0,77 g à la 60è minute par rapport à la glycémie témoin (0,91 —— 1,68 g°/°°) et hypoglycémie réactionnelle à 0,50 g°/°° à la 180è minute.

. Le test au xylose après absorption de 25 g de D-xylose montre une xylosémie à 0,60 g°/°° et une xylosurie à 7,43 g au cours des cinq premières heures.

. Le test de SCHILLING sans adjonction de facteur intrinsèque est à 49,5% du QI.

c) Histologiques

1°) La biopsie du grêle (7 prélèvements étagés de 245 cm à 77 cm des arcades dentaires) montre que la muqueuse est faite de villosités un peu irrégulières, cependant le revêtement épithélial est toujours bien conservé, montrant une hyperplasie caliciforme très marquée. La cellularité du chorion est très discrètement augmentée mais reste toujours du même type cellulaire (lympho-plasmocytaire), la sous-muqueuse est intéressée et est strictement normale. Docteur C. BOGNEL.

2°) La biopsie gastrique révèle une muqueuse discrètement atrophique, siège d'une gastrite interstitielle minime, montrant un certain nombre de cellules bordantes.

d) Bactériologiques et parasitologiques

1°) Les coprocultures montrent quelques colonies de colibacilles et de nombreuses colonies ayant les caractères biochimiques de protéus mirabilis.

2°) L'examen parasitologique des selles est négatif

D - EVOLUTION IMMEDIATE

Pendant les quatre premières semaines de l'hospitalisation, l'état général reste précaire : la diarrhée persiste inchangée, de poids moyen très élevé (1 130 g/24 heures) entraînant deshydratation et désordres électrolytiques avec kaliémie à 2,8 mEq°/°°; la fièvre est présente (38° - 38°5) en rapport avec l'infection du liquide d'ascite (23% de polynucléaires). Une réanimation parentérale intensive est mise en route en même temps qu'est instituée une antibiothérapie par voie générale (Solnicol(R) et Pénicilline(R) puis Totapen(R) et intra-péritonéale (Solnicol(R)). L'ascite reste, cependant, d'abondance modérée.

V - EVOLUTION ULTERIEURE

Peut-être scindée en trois périodes :

A - PREMIERE PERIODE (Janvier-Mars 1970)

1.- Sur le plan digestif : à partir de la mi-janvier, une amélioration sensible se dessine : la diarrhée s'atténue considérablement quoique le poids des selles demeure encore à des chiffres élevés et que la stéatorrhée se démasque ainsi que la créatorrhée. Parallèlement, la fièvre cède, une reprise de l'appétit et de l'alimentation per os permettent de réduire progressivement la réanimation parentérale et d' arrêter l'antibiothérapie. L'ascite diminue de volume.

Compte-tenu de l'existence de calcifications pancréatiques (moins importantes qu'en 1963) du déficit marqué de la sécrétion pancréatique externe et de la stéatorrhée, un traitement par extraits pancréatiques (3 flacons par jour) est institué à partir du 17 février 1970.

Cette évolution favorable permet de mener conjointement l'exploration des troubles phospho-calciques.

2.- Sur le plan osseux : cliniquement, il n'y a ni douleurs osseuses ni signes de tétanie.

Les radiographies du squelette ne révèlent qu'une déminéralisation osseuse d'intensité modérée.

Le syndrome biologique (cf tableau) est typique d'une ostéomalacie :

- Calcémie très basse : 67 mg°/°°
- Phosphatémie effondrée : 12,5 mg°/°°
- Hypocalciurie accusée : 9,5 mg/24 heures
- Phosphatases alcalines élevées : 75,5 U.I.

DATES	CALCEMIE	PHOSPHATEMIE	CALCIURIE	PHOSPHATURIE	PHOSPHATASES ALCALINES
12.12.1969	67	12,5	9,5	284	
15.12.1969	76	21	20,5		75,5
21.11.1969	78	27	12,5		
31. 1.1970	85	26	14		
18. 2.1970	90	40	33		
31. 3.1970	88	32	19		
14.4. 1970	84	37	27		
21. 4.1970	92	44	28		
12. 5.1970	94	35	30		50 UI
30. 7.1970	96	35,5	13		50 UI
3. 9.1970	98	38,5	24		48 UI
22.10.1970	90	37	15		45 UI
6.12.1970	88	42	22	700	52 UI
4. 1. 1971	102	36	69		
22. 1.1971	90	40	33	3600	5,5 UB

La biopsie osseuse, le malade n'ayant reçu aucune vitamino-thérapie D, confirme l'ostéomalacie :"bien que l'ostéoïde soit discret, il n'y a pas de fronts de calcification. Ostéolyse ostéocytaire augmentée, témoin de l'hyperparathyroïdie. Conclusion : ostéomalacie discrète"(Docteur BORDIER).

Un bilan calcique fait sur une semaine (24 au 31 décembre 1969) est positif

POOL	2 830 mg
TURNOVER	1 430 mg/j
ACCRETION	1 259 mg/j
RESORPTION	1 420 mg/j
Ca FECAL ENDOGENE	122 mg/j
ABSORPTION VRAIE	35 %

Bilan Ca = 700 - (520 + 49) = + 121 mg/jour

Une épreuve à la vitamine D tritiée effectuée sans extraits pancréatiques révèle une absorption très médiocre : 16,8 % du QI avec graisses fécales à 23g/24 heures sur la moyenne des trois jours de l'épreuve.

B - DEUXIEME PERIODE (Mars-Juin 1970)

1.- Sur le plan phospho-calcique : les constantes biologiques se normalisent en avril et en mai hormis une hypocalciurie persistante et des phosphatases alcalines encore élevées.

Une nouvelle épreuve à la vitamine D tritiée pratiquée sous extraits pancréatiques montre une absorption encore très défectueuse : 25 % du QI avec activité vitaminique plasmatique basse : 1 250 U (normal 1500 - 2000 U) et graisses fécales sur la moyenne des trois jours de l'épreuve à 26, 50 g/24 heures.

2.- Sur le plan digestif, trois semaines après l'institution de l'opothérapie pancréatique, la diarrhée est toujours présente : 2 à 3 selles semi-liquides, de poids élevé (450g/24 heures) avec stéatorrhée (18,10 g/24 heures) et créatorrhée (3,77 g/24 heures).

La résistance de cette diarrhée fait rechercher une pullulation microbienne mais l'indicanurie, faite pendaht trois jours consécutifs est normale (51 mg/24 heures). A partir du 23 mars, aux extraits pancréatiques sont associés 3 grammes de bicarbonate de potassium pendant IO jours et un régime hypolipidique (50 g/j) le poids des selles diminue (345 g/24 heures), de même que la stéatorrhée (9,60g/24 heures).

Cependant, en Mars et en Avril, l'état hépatique demeure préoccupant : signes d'encéphalopathie hyperammoniémique, sub-ictère, percussion d'une lame d'ascite varices oesophagiennes et gastro-duodénite oedémateuse au second transit gastro-duodénal. La réduction de l'apport protidique permet de franchir ce cap difficile.

En Juin, l'état général est satisfaisant et le malade part en convalescence pendant deux mois.

C - TROISIEME PERIODE (Août-Décembre 1970)

1.- Sur le plan digestif

a) Cliniquement : l'amélioration se poursuit, le poids est stable à 48-49 kg. Cependant, le poids des selles est toujours élevé (400 g/24 heures) alors que la stéatorrhée est dans les limites normales (4,25 g/24 heures). A partir du 12 Août, les doses d'extraits pancréatiques sont doublées en même temps que leur sont associés 6 grammes de bicarbonate de potassium et de sodium.

Sur le plan hépatique, le malade est stabilisé, ce qui permet de démentir l'hypothèse d'une transformation adénocarcinomateuse soulevée lors de la laparoscopie et de la gammagraphie : absence d'ascite et de signes cliniques et électriques d'encéphalopathie porto-cave.

b) Biologiquement :

1°) Examens généraux

- NFS : Globules rouges : 4 840 000
  hématocrites : 40 %
  hémoglobuline: 14,40 g %
  Globules blancs : 8 700 Polynucléaires Neutrophiles 68
  Eosinophiles 6
  Basophiles 0
  Lymphocytes 20
  Monocytes 4
  Plaquettes : 110 000

- IONOGRAMME SANGUIN : Cl : 95 mEq/°°
  N : 140 mEq°/°°
  K : 4,3 mEq/°°
  RA : 25 mEq°/°°

Urinaire : Cl : 63 mEq/24 h
Na : 52 mEq/24 h
K : 28 mEq/24 h.

- CLEARANCE DE LA CREATININE : 204 ml/mn

- LIPIDES TOTAUX : 5,70 g°/°°

- PROTIDES TOTAUX : 84 g dont 46,2 g°/°° de sérine

2°) Bilan hépatique : Bilirubine : 9 mg°/°°
Cholestérol total : 1,26 g°/°°
Albuminémie : 46,2 g°/°°
Taux de prothrombine : 59 %
Transaminases : normales
Taux de floculation : négatifs

3°) Explorations digestives :

- L'étude du taux des acides biliaires libres et conjugués (cf tableau) révèle dans le liquide jéjunal, un très net déficit biliaire à jeûn et une élévation de la concentration en sels biliaires après repas d'épreuve, portant à la fois sur les sels tauro et glycoconjugués. On note par ailleurs l'absence complète de sels biliaires libres tant dans le liquide jéjunal que dans le sérum.

- Les dosages fécaux montrent en septembre des chiffres normaux sur la moyenne de trois jours consécutifs :

- poids des selles : 190 g/24 heures
- stéatorrhée : 3,75 g/24 heures
- créatorrhée : 2,05 g/24 heures

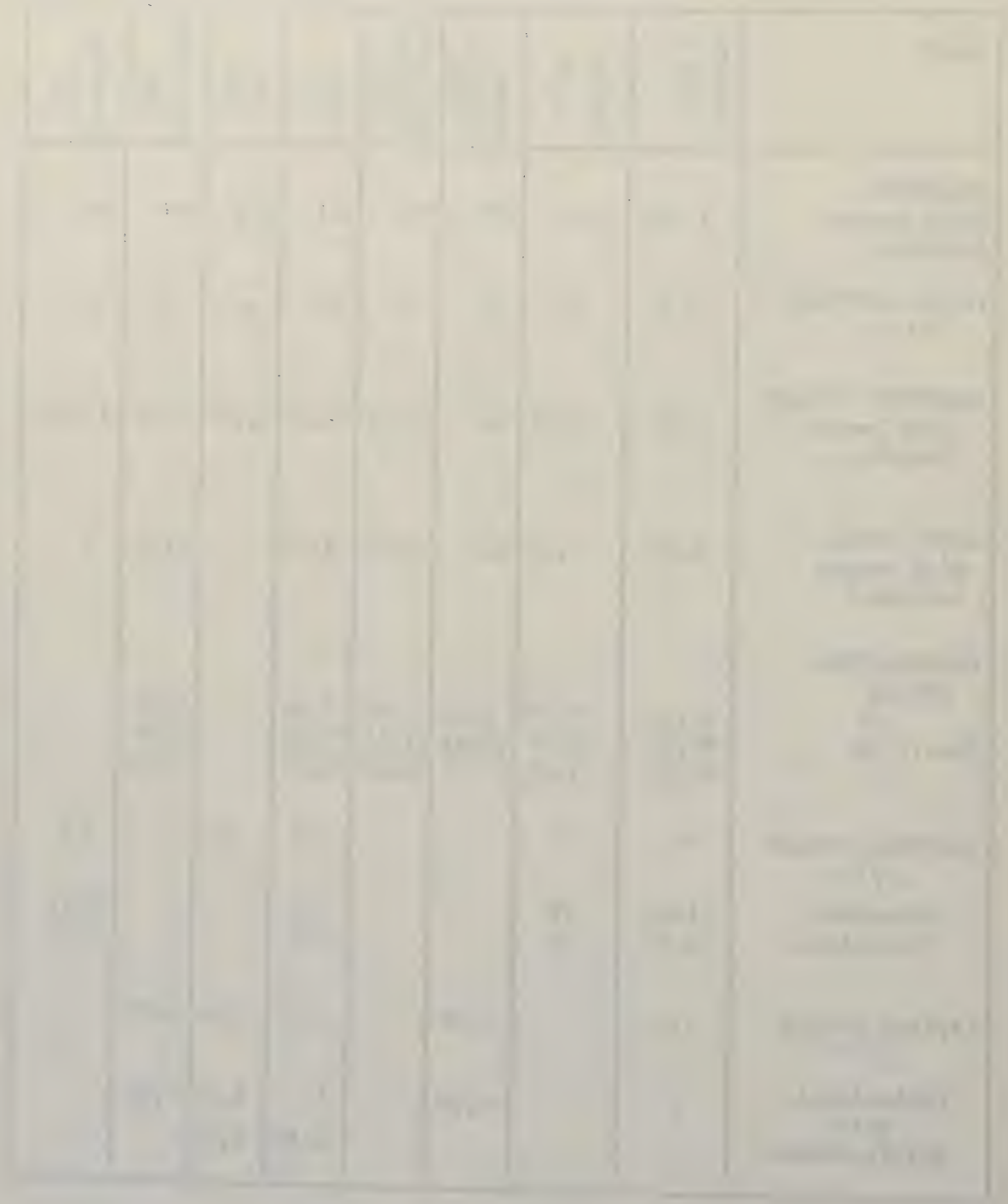
Cependant, en novembre, amorce de rechute.

TAUX DES SELS BILIAIRES

		LIQUIDE JEJUNAL milliomoles °/°°					SERUM mg°/°°
		AVANT REPAS D'EPREUVE	APRES REPAS D'EPREUVE 0-15 mn	30-45 mn	60-75 mn	90-105 mn	
CONJUGUES	TAUROCHOLATE	Traces	Traces	0,63	0,18	Traces	0
	TAUROCHENODEOXYCHOLATE	Traces	Traces	5,66	0,27	0	4
	GLYCOCHOLATE	1,19	0,35	0,45	2,42	1,21	10,8
	GLYCOCHENE DEOXYCHOLATE	1,59	0,55	3,95	2,85	1,21	2,4
	TOTAL	2,78	0,90	10,59	5,72	2,42	17,2
LIBRES	CHOLATE	0	0	0	0	0	0
	CHENO DEOXYCHOLATE	0	0	0	0	0	0
	DEOXYCHOLATE	0	0	0	0	0	0
	TOTAL	0	0	0	0	0	0
DIHYDROXYLES	TAUROCHENODEOXYCHOLATE	±	±	±		±	
	TAURODEOXYCHOLATE	0	0	0		0	
	GLYCOCHENODEOXYCHOLATE	+	±	+	+	+	
	GLYCODEOXYCHOLATE	0	0	0	0	0	

EVOLUTION DES SIGNES GENERAUX ET DIGESTIFS

DATE	Décembre 1969	Janvier 1970	Début Février 1970	Ext. Panor. Février 1970	Mars 1970	Août 1970	Septembre 1970	Novembre 1970
DIARRHEE g/24 heures (moyenne)	1 130	470	597	505	363	405	190	405
POIDS CORPOREL kilogs	42,5	45	45	46	48	49	50	51
GRAISSES FECALES g/24 heures (moyenne)	0,85	15,10	22	19,25	12,92	4,25	3,75	17,30
AZOTE FECAL g/24 heures (moyenne)	0,97	1,95	3,90	3,65	3,76		2,55	4
ELECTROLYTES FECAUX								
Cl	50,35	5,71	9,84	6,30	6,60		5,98	
(moy.) Na	69,10	38,60	41,93	21,19	15,45		20,30	
K	96,35	31,20	43,55	43,42	36,25		0,54	
PROTIDES TOTAUX g°/°°	65	57			72	73		84
Albumine	31,20	27			32			46,2
Globulines	33,80	30			40			37,8
LIPIDES TOTAUX g°/°°	3,5		2,80		2,50	4,60	5,70	
Cholestérol total	1		0,90		1	1,45	1,26	
Triglycérides					0,55	0,55		



2.- Sur le plan phospho-calcique : en septembre et octobre, les constantes biologiques sont normales (hormis l'hypocalciurie). Une épreuve à la vitamine D tritiée pratiquée sous extraits pancréatiques et bicarbonate reste cependant pathologique : absorption de 13,4 % de QI avec graisses totales sur la moyenne des trois jours de l'épreuve à 8,2 g/24 heures.

Une biopsie osseuse faite en novembre ne ramène qu'un prélèvement cortical de morphologie normale mais dont l'interprétation s'avère impossible en raison de l'absence de travées osseuses.

Des algies de la colonne cervicale apparaissent en décembre. Les radiographies de la région découvrent l'existence d'un trait de fracture sur l'épineuse de la sixième vertèbre cervicale.

Une ultime épreuve à la vitamine D tritiée est pratiquée sous administration de taurocholate de sodium (4g par jour pendant les trois jours de l'épreuve). L'absorption de la vitamine D est aussi médiocre : 17,8 % du QI , graisses fécales à 7,5 g/24 heures.

Aucune vitaminothérapie D ne sera instituée chez le malade qui partira en convalescence fin décembre.

Monsieur BART... sera revu fin Janvier 1971 : le poids est de 50 kg. Il n'y a aucun trouble digestif. La calcémie est normale, les cervicalgies ont disparu. Cependant les radiographies de la colonne cervicale montrent la persistance du trait de fracture avec pseudarthrose.

EN RESUME

Chez un homme de 57 ans, sont découverts en 1963 :

1.- Un hyperparathyroïdisme en rapport avec un adénome parathyroïdien dont l'exérèse révéla une ostéomalacie, typique sur le plan biologique, radiologique

et histologique. Celle-ci a été guérie par l'administration de 3 600 000 unités de vitamine D.

2.- Une pancréatite chronique calcifiante d'origine éthylique représentée par une diarrhée modérée apparue depuis trois ans.

3.- Une hépatomégalie sans perturbations des épreuves fonctionnelles.

En 1969, les explorations digestives montrent l'existence d'une diarrhée sévère hydro-électrolytique et le déficit de la sécrétion enzymatique du pancréas. L'étude histologique montre l'intégrité de la muqueuse intestinale. Il existe, en outre, une cirrhose éthylique décompensée.

L'opothérapie pancréatique, en réduisant l'intensité de la diarrhée, démasque la stéatorrhée. L'étude des sels biliaires, après repas d'épreuve, montre une concentration en sels biliaires normale et l'adjonction de taurocholate de sodium pendant l'épreuve de la vitamine D tritiée ne permet pas la normalisation de l'absorption alors que la stéatorrhée a disparu sous opothérapie pancréatique.

OBSERVATION N° 5

Madame COL ... Raymonde,* née en I925, sans profession, est adressée le 9 Octobre I963 dans le service du Professeur BERNIER par le Professeur LAMOTTE pour un bilan d'une pancréatite chronique associée à une ostéomalacie.

I - ANTECEDENTS

A - MEDICAUX et CHIRURGICAUX

1.- A l'âge de 6 ans, découverte d'une primo-infection tuberculeuse : séjour de IO mois en préventorium.

2.- En I939, ictère d'une durée de deux mois avec vomissements et douleurs abdominales.

3.- Phlegmon de l'amygdale à répétition en I942.

4.- A l'âge de 22 ans, taeniasis.

5.- En I959, pneumopathie aiguë fébrile, qui, à l'occasion d'un cliché du thorax, fait découvrir une fracture de l'extrémité postérieure du corps de la huitième côte gauche. Mais aucune exploration osseuse n'est pratiquée à cette époque.

B - OBSTETRICAUX

Deux enfants :

1.- L'un en Novembre I964 : allaitement au sein pendant 29 mois au cours

---

* observation déjà publiée par LAMOTTE-BARILLON et Coll. (Presse Médicale I964)

desquels l'amaigrissement a été important.

2.- L'autre en Mai I949 : allaitement de 8 mois. Au cours de la gestation, elle a bénéficié d'un traitement calcique.

II - LES TROUBLES OSSEUX

Dominent l'histoire de la maladie.

A - LES DOULEURS OSSEUSES

Se déclarent brutalement en I960 : la malade est réveillée, une nuit, par une douleur brutale et vive de la face antéro-interne de la cuisse gauche avec des irradiations au genou et à l'extrémité supérieure de la jambe. Cet accès se calme rapidement pour laisser cependant persister un certain endolorissement de la cuisse.

Par la suite, la douleur initiale va réapparaître par crises, déclenchée par les efforts et la toux, lancinante et profonde à type de déchirures obligeant à l'immobilité absolue pendant plusieurs minutes. La marche reste longtemps possible mais devient de plus en plus pénible pour n'être plus permise qu'avec le secours d'une canne.

En Mars I963, les douleurs deviennent permanentes et finissent par confiner la malade au lit. Elle est finalement hospitalisée le I9 Juin I963 dans le service du Professeur LAMOTTE et où est porté le diagnostic d'ostéomalacie.

B - L'EXAMEN CLINIQUE

Montre que la marche est possible mais est dandinante ("démarche en canard") L'appui déclenche de vives douleurs du talon et de la cuisse gauche. Sur la malade couchée, on note un raccourcissement de 2 cm du membre inférieur gauche qui reste fixé en rotation externe et une ascension du grand trochanter, lesquels signent une fracture pathologique du col fémoral. Les tentatives de mobilisation déclenchent de vives douleurs. La pression osseuse est douloureuse et l'amplitude des mouvements rachidiens diminuée. Enfin, il n'existe aucun trouble objectif de la sensibilité et les réflexes sont normaux.

C - LES RADIOGRAPHIES DU SQUELETTE

Montrent de nombreuses fissures de LOOSER-MILKMAN.

1.- Au niveau du thorax :

- Strie de la dixième côte gauche et des huitièmes côtes gauche et droite.
- Cals osseux des sixième et septième côtes gauches.

2.- Au niveau de la colonne : fissure de l'apophyse transverse de la douzième vertèbre dorsale.

3.- Au niveau du bassin :

- Strie du bord supérieur du pubis et de la branche ischio-pubienne gauche dans sa partie moyenne.

- Image de fracture engrenée du col fémoral gauche avec fermeture de l'angle cervico-diaphysaire. En outre, le contour de la tête fémorale a disparu et la corticale est à peine reconnaissable.

D - L'ENQUETE BIOLOGIQUE (Cf tableau)

Montre :

- Une calcémie basse à 80 mg°/°°
- Une hypophosphatémie modérée à 27 mg°/°°
- Une calciurie effondrée à 12 mg/24 heures
- Des phosphatases alcalines augmentées à 3 unités Bodansky (Normal ≤ 1,5 UB)

Dosages phosphocalciques

DATE	CALCEMIE	PHOSPHATEMIE	CALCIURIE	PHOSPHATURIE	PHOSPHATASES ALCALINES
25.6.1963	80	27	12	2 650	3
2.7.1963			8	2 100	
8.7.1963			9		
	600 000 U. VITAMINE D = 10-11 Juillet 1963				
15.7.1963	92	42	5,5	2 100	
2.8.1963	82	46	30	1 000	
12.8.1963		46	65		
14.9.1963	93	35	10	504	4,5
2.10.1963	98	49	5	1 800	
10.10.1963	96	41	12	1 800	
19.11.1963	97	39	5	1 200	
29.11.1963	98	42	7		
20.12.1963	96	44	71	1 050	2

E - LA BIOPSIE OSSEUSE

De la crête iliaque, pratiquée deux jours après la prise de vitamine D, révèle que "l'architecture du fragment est assez perturbée mais les travées examinées sont recouvertes de très larges bordures ostéoïdes. La moelle est fibreuse". Docteur MAZABRAUD.

F - A LA RECHERCHE D'UNE ETIOLOGIE A CETTE OSTEOMALACIE

1 - L'enquête diététique et des habitudes ne révèle ni carence d'apport ni carence solaire.

2 - Le bilan rénal est normal :

- Urée sanguine à 0,20 g°/°°
- Clearance de l'urée : 63 ml/mn
- Clearance couplée du thiosulfate 132 ml/mn et du P.A.H. 672 ml/mn.

- Epreuve à la P.S.P. : 60 % à la 15è minute
  75 % à la 70è minute
- Chromatographie des acides aminés normale.

3.- L'origine digestive est envisagée en raison de la notion de diarrhée intermittente : un examen coprologique montre une insuffisance de digestion des fibres musculaires et des graisses.

III - LES TROUBLES DIGESTIFS

A - LA DIARRHEE

Semble dater de l'enfance. A cette époque, est apparue une diarrhée d'intensité modérée alternant avec des périodes de transit intestinal normal. Il n'y a pas de douleurs abdominales franches mais quelques pesanteurs épigastriques avec météorisme abdominal.

Lors de l'hospitalisation, cette diarrhée est faite de 2 à 3 selles quotidiennes, molles, de poids à la limite supérieure de la normale = 300 grammes/24 heures. En outre, apparaissent des épigastralgies, jusque là absentes, en barre, brèves mais intenses à irradiations sous-costales gauches avec élévation de l'activité amylasémique sérique et urinaire.

B - L'EXAMEN CLINIQUE

Montre une malade pâle et amaigrie : 42 kg pour 1,51 m. L'examen cardio-vasculaire, pulmonaire et digestif est normal. La tension artérielle : 100-60mm Hg.

C - LES EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES

1 - Généraux

- NFS : Globules rouges : 3 660 000; Hémoglobine : 75 %
  Globules blancs : 4 500; Formule leucocytaire normale.
- MYELOGRAMME : normal
- VS : 1è heure : 19 mm, 2è heure : 45 mm.

- GLYCEMIE : 0,95 g°/°°

- PROTIDES TOTAUX : 64 g°/°° dont 36 g de sérine.

- LIPIDES TOTAUX : 10 g°/°°; Cholestérol total : 2,35 g°/°°; Cholestérol estérifié : 1,75 g°/°°; Rapport CE/CT = 0,74, Triglycérides : 0,76 g°/°°.

- BILAN HEPATIQUE : Bilirubine : 8 mg°/°°
Taux de prothrombine : 86 %
Test de floculation négatifs.
Fer sérique : 158 γ % avec coefficient de saturation de la sidérophiline à 43 %.

2 - Radiologiques

a) La radiographie de l'abdomen sans préparation découvre un semis de fines calcifications, se projettant au niveau du disque L_1L_2 et débordant largement à gauche.

b) Le transit gastro-duodénal ne montre pas de lésion pariétale au niveau de de l'estomac. Les calcifications pancréatiques se projettent à l'intérieur du cadre duodénal dont on ne note aucune modification.

c) La cholangiographie intra-veineuse révèle une voie biliaire principale peu contrastée, paraissant de calibre normal. Sur les clichés tardifs, apparaît une vésicule pâle non lithiasique.

3 - Biologiques

a) La sécrétion gastrique pré et post-histaminique, étudiée par tubage, est normale.

b) La sécrétion pancréatique étudiée par tubage duodénal montre, après sécrétine-pancréozymine, un déficit de la sécrétion exocrine enzymatique.

c) Les dosages fécaux (cf. tableau) révèlent :

- Une stéatorrhée discrète : 8g/24 heures (moyenne sur 3 jours non consécutifs)

- Un poids de selles à la limite supérieure de la normale 310g/24 heures.

DATE	POIDS DES SELLES g/24 heures	GRAISSES FECALES g/24 heures
15.10.1963	270	8,3
20.10.1963	320	5,2
27.10.1963	350	10,2

d) Les tests d'absorption

- L'hyperglycémie provoquée orale au glucose montre une courbe de type paradiabétique avec une flèche de 0,85 g°/°° par rapport à la glycémie témoin.

- Le coefficient d'assimilation glucidique évalué par l'hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse confirme le déficit du pancréas endocrine : K abaissé à 1,3 % (normal 1,7).

- L'épreuve d'hypervitaminémie A : montre une malabsorption médiocre comme le prouve l'élévation insuffisante de la vitaminémie.

15.7.1963	Administration de 100 000 U de Vitamine A	
16.7.1963	Administration de 100 000 U de Vitamine A	
18.7.1963	Administration de 50 000 U de Vitamine A	
9 heures	210	3
12 heures	535	4
15 heures	499	5
18 heures	499	5
21 heures	460	6
19.7.1963	172	4
	VITAMINE A	DENSITE OPTIQUE DE SERUM
	Unités pour 100ml de sérum	D.O x 100

- Les épreuves isotopiques à la Trioléine et l'Acide Oléique sont toutes deux anormales

	SANG % du QI				URINES % du QI			SELLES % du QI		
	2 h	4 h	6 h	9 h	1è j.	2è j.	3è j.	1e j.	2è j.	3è j.
TRIOLEINE	5	5,6	5,1	3,6	33,8	3,4	0,5	23,7	5,9	0,30
ACIDE OLEIQUE	5,5	6,1	5,4	3,2	31,9	4,2		9	2,8	

A - AU TOTAL DANS LES URINES :

- Trioléine : 37,7 %
- Acide oléique : 36,1 %

Normal $>$ 50 %

B - AU TOTAL DANS LES SELLES

- Trioléine : 29,9 %
- Acide oléique : 11,8 %

Normal $<$ 5 %

IV - EVOLUTION

A - DES TROUBLES OSSEUX

L'évolution est simple sous vitaminothérapie D (600 000 U. par jour pendant 2 jours consécutifs).

1.- Sur le plan clinique

Les algies diffuses s'estompent progressivement puis disparaissent fin Août L'état général s'améliore.

2.- Sur le plan radiologique :

Les clichés osseux confirment la guérison fin novembre : les corticales sont nettement plus denses; le contour interne de la tête fémorale gauche est réapparu, les fissures de LOOSER-MILKMAN se sont cicatrisées. Mais il persiste à titre de séquelles un raccourcissement du col fémoral gauche.

3 - Sur le plan biologique

a) L'étude des paramètres biochimiques montre que très rapidement calcémie et phosphatémie se normalisent alors que la calciurie reste toujours basse. Un dernier contrôle en décembre après prise de 3 ampoules de STEROGYL 15 (1 ampoule tous les quinze jours pendant six semaines) s'avère satisfaisant hormis une calciurie modérément abaissée.

b) L'exploration cinétique au Ca_{45} révèle un os très actif caractéristique d'une ostéomalacie traitée en voie de guérison.

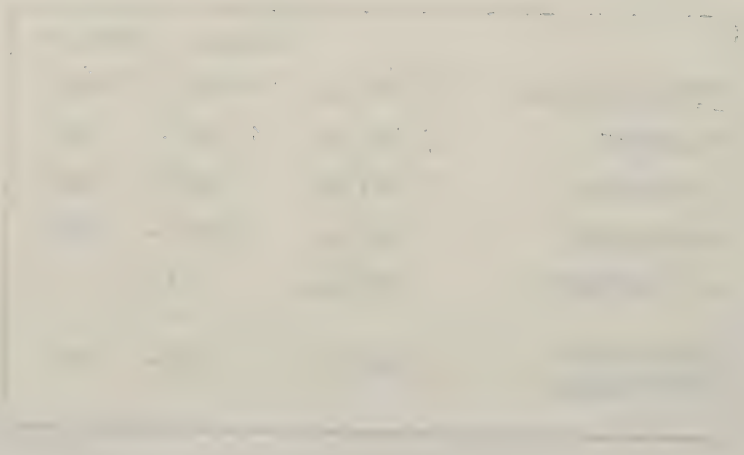
Un bilan pratiqué sur une période de trois jours est nettement positif.

		Valeurs normales
POOL CALCIQUE	21 200 mg	6 000 ± 1 000
TURNOVER	7 120 mg	1 200 ± 100
ACCRETION	7 011 mg	900 ± 100
OSTEOLYSE	6 634 mg	900 ± 100
Ca^{++} EXCRETE	100 mg	150
ABSORPTION INTESTINALE	100 %	50 ± 10

BILAN Ca^{++} = Ca ingéré - (Ca fécal + Ca urinaire)	
474 mg - (88 mg + 9 mg)	= + 377 mg/j
BILAN P = P ingéré - (P Fécal + P urinaire)	
860 mg - (181 mg+ 536 mg)	= + 134 mg/j

B - DES TROUBLES DIGESTIFS

Un traitement par extraits pancréatiques Choay(R) (6 comprimés par jour) est institué à partir de septembre 1963.



1.- Cliniquement

La diarrhée cède, les selles, au nombre de 1 à 2 selles quotidiennes sont moulées. Les douleurs abdominales ne sont pas réapparues, les pesanteurs épigastriques disparaissent. La prise de poids est de 7 kg (42 —— 49 kg).

2.- Sur le plan biologique

Une nouvelle épreuve isotopique à l'acide oléique faite en décembre reste cependant anormale.

	SANG % du QI				URINES % du QI			SELLES % du QI		
	2 h	4 h	6 h	9 h	1e j	2è j	3è j	1e j	2è j	3è j
ACIDE OLEIQUE	2,5	7,9	6,4	5,2	46,2	10,6	0,8	9,6	5,1	0,35

Au total dans les urines : Acide oléique : 57,6 % N > 50 %

Au total dans les selles : Acide oléique : 15,05% N < 5 %

La malade quitte le service en décembre 1963 avec un traitement par extraits pancréatiques.

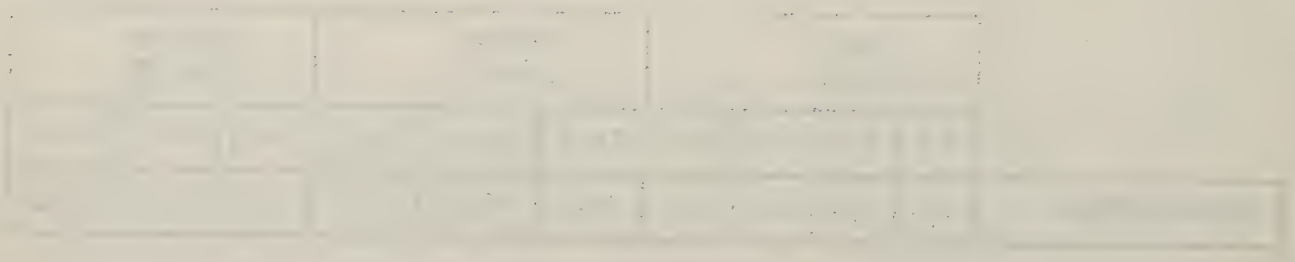
Par la suite, elle ne sera revue ni à la consultation du Professeur LAMOTTE, ni dans le service.

Ce n'est qu'en février 1971 que la malade est réhospitalisée pour un nouveau bilan.

I - SUR LE PLAN OSSEUX

A - CLINIQUEMENT

La malade se plaint d'une douleur sous-mammaire gauche exagérée par la toux et les mouvements du bras, apparue depuis six mois ainsi que d'une douleur à la marche de la hanche gauche. Depuis 1963, aucune vitaminothérapie D ne semble avoir



été instituée; cependant, des traitements calciques ont été poursuivis. A l'examen, on retrouve une boiterie et un raccourcissement (déjà connus) du membre inférieur gauche. Il n'existe ni douleur osseuse provoquée, ni signes de tétanie.

B - LES RADIOGRAPHIES DU SQUELETTE

Montrent l'existence d'une déminéralisation osseuse diffuse mais d'intensité modérée. Toutefois, il n'y a pas de strie de LOOSER-MILKMAN. Au niveau du col fémoral gauche persiste l'image du cal osseux avec racoourcissement et fermeture de l'angle cervico-diaphysaire.

C - L'ENQUETE BIOLOGIQUE

Révèle :

- Une hypocalcémie modérée : 84 et 88 mg °/°°
- Une phosphatémie légèrement abaissée 30 et 26 mg°/°°
- Une hypocalciurie nette : 50 et 24 mg/24 heures
- Des phosphatases alcalines augmentées : 22 UKA
- Une hydroxyprolinurie augmentée : 41 mg/24 heures
- Une clearance du phosphore à la limite supérieure de la normale : 15 ml/mn/

D - LA BIOPSIE OSSEUSE DE LA CRETE ILIAQUE

Montre qu'il n'existe pas de raréfaction de tissu osseux. Les corticales sont normales de même que l'épaisseur des travées. Par contre, il existe une volumineuse hyperplasie ostéoïde représentant approximativement 30 % du tissu osseux : pratiquement, toute la surface des travées est recouverte de tissu ostéoïde. Les bordures sont anormalement épaissies. Autre caractéristique : au moins la moitié des bordures ostéoïdes présente des fronts de calcification. Cette biopsie osseuse montre, en outre, une résorption ostéoclastique nettement pathologique; on rencontre plusieurs ostéoclastes. La moëlle est fibreuse par foyers. Enfin, il existe une très importante ostéclyse périostéocytaire, témoin de l'hyperparathyroïdisme secondaire.

En conclusion, ostéomalacie vitamino-carentielle, caractéristique avec hyperparathyroïdisme secondaire. L'aspect de l'os est en faveur d'un traitement

insuffisant de vitamine D, ce qui suggère que dans un passé de quelques mois la malade aurait pu recevoir quelques milliers d'unités de vitamine D (dose insuffisante pour guérir la maladie mais bien suffisante pour faire apparaître le front. Docteur Ph. BORDIER.

II - SUR LE PLAN DIGESTIF

A - LES TROUBLES DIGESTIFS

Sont représentés d'une part par des crises douloureuses épigastriques à type de torsion, soulagées par les éructations, d'intensité modérée, de durée variable n'excédant oas une journée et entrecoupées par des accalmies de plusieurs semaines et d'autre part par une diarrhée d'intensité modérée, faite de 2 à 3 selles quotidiennes, molles, ne devenant moulées qu'à l'occasion de la prise de sirop anti-tussif.

Il existe, par ailleurs, des périodes de boulimie alternant avec des phases d'anorexie.

Le traitement par extraits pancréatiques n'a été suivi que de façon irrégulière puis définitivement interrompu à partir de cette date. Par ailleurs l'interrogatoire retrouve la notion d'une prise régulière et ancienne de divers barbituriques notamment de suppo-dormopan fort(R) dont la formule comporte :

- Carbromal : 25 cg
- Hexobarbital : 40 cg
- Cyclobarbital : 25 cg

B - L'EXAMEN CLINIQUE

Permet de noter un amaigrissement de I0 kg depuis décembre I963 : 39 kg pour 1,51 m (49 kg —— 39 kg).

A l'examen de l'abdomen, il n'existe aucune douleur provoquée mais la palpation découvre une hépatomégalie bi-lobaire, ferme avec une flèche de I9 cm sur la ligne mamelonnaire. Cependant, il existe ni circulation veineuse collatérale et la rate n'est pas palpable.

Par ailleurs l'examen pulmonaire et cardio-vasculaire est normal. La tension artérielle : 105 - 60 mm Hg.

C - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1.- Généraux

- NFS : Globules rouges 4 290 000, Hémoglobine : 13,8 %, hématocrite : 42 %
  Globules blancs 7 300, Formule leucocytaire normale.
  Plaquettes 185 000.

- GLYCEMIE : 1,30 g°/°°

- UREE SANGUINE : 0,20 g°/°°

- LIPIDES TOTAUX : 7,30 g°/°°

- PROTIDES TOTAUX : 70 g°/°°

- ELECTROPHORESE : albumine : 42 g
  globulines : α_1 = 3,5 g
  $\alpha 2$ = 6,3 g
  β = 8,4 g
  γ = 2,8 g

- IONOGRAMME SANGUIN : Cl : 106 mEq°/°°
  Na : 140 mEq°/°°
  K : 3,8 mEq°/°°
  RA : 21,5mEq°/°°

- BILAN D'HEMOSTASE : Temps de Quick : 98 %
  Proconvertine - Facteur X = 100 %
  Proaccélérine : 100 %

- BILAN HEPATIQUE : Taux de prothrombine : 93 %
  Cholestérol total : 2,35 g°/°°
  Bilirubine totale : 9 mg°/°°
  Phosphatases alcalines : 82 UI et 100 UI

Transaminases : SGOT : 20 UI
SGPT : 8 UI
Fer sérique : 165γ % avec un coefficient de saturation à 41%
Tests de floculation : négatifs
Immunofluorescence normale
Epreuve fonctionnelle de la BSP normale avec P1=17,3 %

- INDICANURIE normale : 39 mg/24 heures sur la moyenne de 3 jours consécutifs.

2 - Radiologiques

a) Le transit gastro-duodénal ne montre aucune lésion pariétale gastrique ni de déformations typiques du cadre duodénal par les calcifications pancréatiques. Cependant la réplétion du cadre n'est jamais obtenue et son troisième segment apparaît effilé.

b) La cholangiographie per os ne montre pas de lithiase vésiculaire : le cholécyste est allongé venant se mouler sur une grosse masse calcifiée. Après un repas de BOYDEN, il n'existe qu'une légère évacuation avec un cystique apparaissant dévié vers le haut. Cependant, le doute demeure sur l'état de la voie biliaire principale dont l'opacification n'a pu être obtenue.

3 - Biologiques

a) Les tests d'absorption

- L'hyperglycémie provoquée per os au glucose montre une courbe de type diabétique avec flèche de 1,70 g à la 90è minute par rapport à la glycémie témoin. (1,20 g —— 2,90 g°/°°) et glycosurie durant l'épreuve.

- L'hyperglycémie orale au lactose est normale et ne déclenche pas de diarrhée.

- Le test au D-xylose est normal : après ingestion de 25 g de D-xylose l'élimination urinaire est de 5,3 g au cours des 5 premières heures.

- Le test de SCHILLING avec adjonction de facteur intrinsèque montre, par contre, que seuls 5,3 % de la quantité ingérée sont éliminés dans les urines de 24 heures.

b) L'étude de la digestion d'un repas d'épreuve :

Confirme le déficit de la sécrétion exocrine enzymatique du pancréas.

c) Les dosages fécaux $\frac{1}{4}$ sur la moyenne de trois jours consécutifs révèlent :

- Un poids de selles normal : 180 g/24 heures
- Des graisses fécales normales : 2,92 g/24 heures
- Une créatorrhée légèrement augmentée : 2,4 g/24 heures.

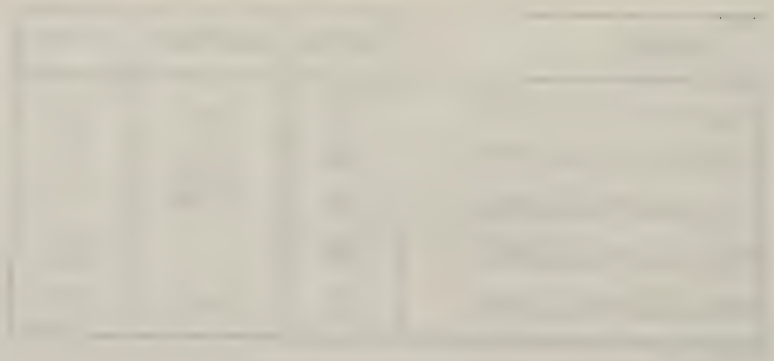
Un contrôle effectué sur deux jours consécutifs confirme l'absence de stéatorrhée.

DATE	POIDS	GRAISSES	AZOTE
12.2 au 13.2.1971	180	1,4	1,8
13.2 au 14.2.1971	300	5,8	3
14.2 au 15.2.1971	60	1,56	
15.3 au 16.3.1971	310		2,8
16.3 au 17.3.1971	235	3,1	2,2

4 - Histologiques

a) La biopsie hépatique met en évidence une stéatose modérée avec sclérose portale et péri-portale.

b) La biopsie du grêle (6 prélèvements étagés de 1,48 m à 65 cm des arcades dentaires) montre que "la structure villositaire, les entérocytes, les cellules caliciformes et les cryptes sont normaux. La lamina propria contient des plasmocytes avec quelques éosinophiles et des mastocytes" Docteur A. GALIAN.



5 - Un test à la vitamine D tritiée par voie intra-veineuse est en cours, avec prélèvement de bile vésiculaire par tubage duodénal et injection de cholécystokinine. L'étude préliminaire de la radio-activité dans les 72 heures suivant l'injection de la vitamine D tritiée montre une élimination de 10 % de la quantité injectée de vitamine D3-^{3}H alors qu'un sujet normal excrète moins de 6% en dehors de tout prélèvement biliaire.

6 - La mesure de l'activité glycuronyl-transférasique hépatique montre une augmentation de celle-ci : 2,978 mg (soit 5,09 µ moles) de bilirubine par heure et par gramme de tissu (ou 9,60 µg par heure et par mg de protéines totales).
Docteur P. BERTHELOT.

BILIRUBINE CONJUGUEE IN VITRO

QUANTITE DE BILIRUBINE CONJUGUEE			PROTIDES
MG/H/G Tissu	UM/H/G Tissu	UG/H/MG Protéines	MG/ML d'Homogénat
* 2,978 * Normal 1,5	5, 094	9, 602	15,510

EN RESUME

En 1963, chez une femme âgée de 38 ans, sont diagnostiquées :

1) Une OSTEOMALACIE évoluant cliniquement depuis trois ans, typique sur le plan radiologique, biologique et histologique et guérie par l'administration de trois millions d'unités de vitamine D.

2) Une PANCREATITE CHRONIQUE CALCIFIANTE d'étiologie probablement éthylique avec diminution de l'activité enzymatique au tubage n'entraînant qu'une malabsorption très discrète des lipides.

3 - Il n'y a pas de carence alimentaire en vitamine D ni d'anhélie et les épreuves fonctionnelles rénales sont normales.

De I963 à I97I, la malade n'a pas reçu de traitement vitaminique D (sauf peut-être quelques milliers d'unités présents dans une spécialité à base de calcium) et a pris, de façon irrégulière des extraits pancréatiques jusqu'en I968.

Un nouveau bilan, au début de I97I, montre :

a) La réapparition d'un syndrome biologique de type malacique et d'une forte augmentation de tissu ostéoïde à la biopsie.

b) Sur le plan digestif, la stabilisation de l'insuffisance pancréatique externe avec des graisses fécales normales. Il n'existe aucun signe biologique ni anatomo-pathologique d'atteinte de la muqueuse intestinale. Par contre, l'interrogatoire retrouve une consommation ancienne et à fortes doses de divers barbituriques : l'augmentation de l'activité glycuronyl-transférasique du foie est en faveur d'une induction enzymatique par ces drogues et les résultats préliminaires d'étude en cours du métabolisme d'une dose de vitamine D tritiée injectée par voie intra-veineuse sont en faveur d'une excrétion fécale accrue de la vitamine D.

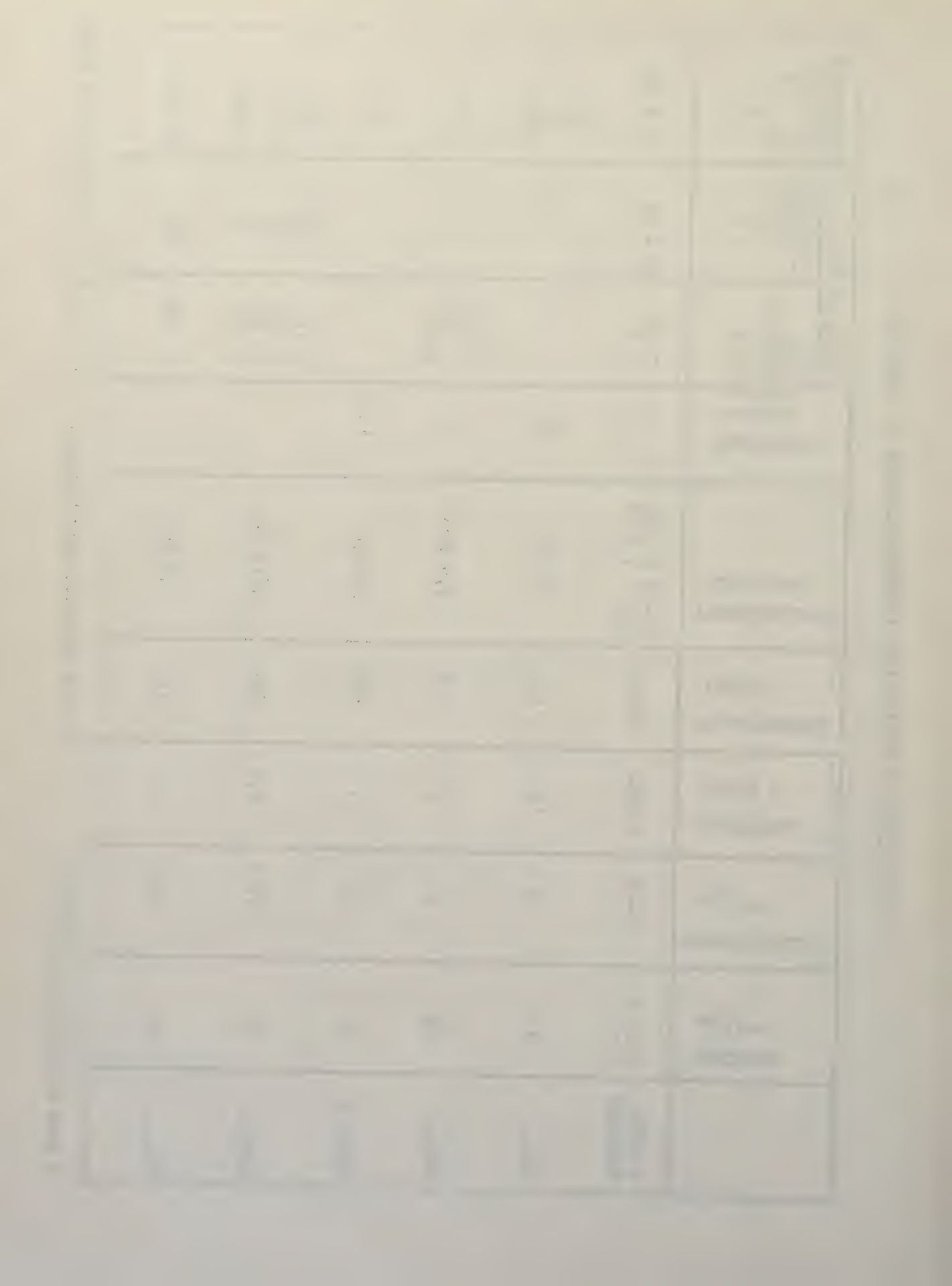
Ainsi, l'ostéomalacie semble dûe à un catabolisme accru de la vitamine D induit par les barbituriques plutôt qu'à une insuffisance pancréatique exocrine très modérée retentissant peu sur l'absorption lipidique.

CAS	AGE	SEXE	SIGNES FONCTIONNELS OSSEUX		RADIOGRAPHIES DU SQUELETTE			BIOPSIE OSSEUSE	SIGNES DE TETANIE	
			DOULEURS	DATE D'APPARITION	STRIES FRACTURES		DIMINUTION de la densité osseuse		CRISES de TETANIE	TROUSSEAU CHVOSTEK
MA...	42	M	0	0	+	0	0	ostéo-malacie	0	+
STEV.	71	M	+++	1 an	++++		+	id	0	+
COUL.	69	F	+++	3 ans	++++	+	+	id	0	0
BAR..	57	M	+++	5 ans	++++	0	+	id	0	++
COL..	45	F	+++	3 ans	++++	+	+	id	0	0

TABLEAUX RECAPITULATIFS

	CALCEMIE mg°/°°	PHOSPHATEMIE mg°/°°	CALCIURIE mg/24 h	PHOSPHATURIE mg/24 h	PHOSPHATASES ALCALINES	MAGNESEMIE sérique mg°/°°	ETUDE AU ^{45}Ca		ABSORPTION VITAMINE D_3 - ^3H %
							BILAN CALCIQUE mg/j	ABSORPTION VRAIE %	
VALEURS NORMALES	90-105	30-45	80-250	400-800	*N = 9 à 35UI **N= 1,5 UB	18 - 24	- 50 à + 50	50 ± 10	52 à 96
MA...	72	23	19	194	115 UI*	20			25* 7* 62**
STE...	65	30	9	312	8,5 UB**	23	+ 505 et + 868		18**
COUL...	70	10	31	170	470 UI*	15			0*
BART...	67	12,5	9,5	284	75,5 UI*		- 14 + 1856 + 645 + 121	99 62 87 35	17* 25** 18***
COL...	80	27	5	536	4,5 UB**		+ 377	100	En cours

* sans extraits pancréatiques ** sous extraits pancréatiques *** sous E.P. + Taurocholate de Na^+



CAS	TROUBLES DIGESTIFS				ETUDE DE L'ABSORPTION DIGESTIVE						SYNDROME CARENTIEL						RADIOGRAPHIES					TUBAGES		EXPLORATION FONCTIONNELLE HEPATIQUE	BIOPSIE GRELE	EXPLORATION FONCTIONNELLE RENALE		FACTEUR ASSOCIE
	Douleurs de type pancréatique	Diarrhée et poids des selles g/24h	Date d'apparition	Démaigrissement	Dosages fécaux		Hyperglycémies		Test au xylose	Test de Schilling	Albumine sérique	Lipides Totaux	Cholestérol total	Numération globulaire		Hémoglobine	Abdomen sans préparation	Transit baryté	Biligraphie	Transit du grêle	Lavement baryté	Pancréatique	Gastrique			Clearance urée	Clear. créatinine endog.	
					Stéatorrhée g/24h	Créatorrhée g/24h	Per os glucose % Gi	Intraveineuse	g. dans les 5 premières heures	% du QI dans les urines				Globules Rouges	Globules Blancs													
VALEURS NORMALES		< 300			< 6	< 2	> 37,5	1 à 2 %	5,7 ± 1,4	> 7 %																		
MA...	++	+ 330	6 ans	7 kg ↘	10,88 ** 4,06 ***	3,75 ** 1,05 ***	112	0,58	7,5	14,5	35	2,70	0,80	3 150 000	6 000	12,5	Calcif. pancréat. +++	Compression extrinsèque	Nle	Dilatation du grêle proximal +++	/	Déficit enzymatique +++	/	BSP : Nle P_1 : 13,9 PB : stéatose ++	Nle	/	/	Syndrome de pullulation microbienne
STEV...	0	++ 255	*DI apparue dans l'adolescence ↑ depuis 16 ans	8 kg ↘	23,5 ** 14,9 ***	1,3 ** 1,08 ***	105			16,6	30	4,90	1,15	3 470 000	8 500	10,25	Calcif. +++	Gastro-jéjunostomie		N1	/	Déficit enzymatique +++	Achlorhydrie		Nle	64	47	Gastrectomie
COUL...	0	++ 360	8 ans	10 kg ↘	24,1 ** 13 ***		72	0,34	3,10	15,9	26,5	5,1	1,30	3 740 000	12 000	11,50	Calcif. pancréat. +++	Varices oesophagiennes	/	N1	N1	Déficit enzymatique +++	N1	BSP très altérée P_1 : 6, 3 % PB : fibrose évol.	Nle	/	37 et 60	Cirrhose éthylique
BART...	0	+++ 970	10 ans	6 kg ↘	23,87 ** 3,75 ***	4,25 ** 2,05 ***	74,5		7,43	49,3	31,2	3,5	1	4 410 000	23 000	13,5	Calcif. pancréat. ++	Varices oeso-gastriques duodénite œdémateuse	/	N1	N1	Déficit enzymatique +++	Hyperchlorhydrie	BSP très altérée P_1 : 4,95 % PB : stéatofibrose très évoluée	Nle	/	104	Cirrhose éthylique
COL...	±	++ 300	*DI apparue dans l'enfance	10 kg ↘	2,92	2,4	89,5	1,30 N = 1,7	5,3	5,3	36	10	2,35	3 660 000	4 500	11,25	Calcif. pancréat. +++	Estomac duodénum N1	Nle	N1	/	Déficit enzymatique +	N1	BPS NI (e) P_1 = 17,3 %	Nle	63	178	Induction enzymatique par barbituriques

* Diarrhée intermittente
** Avant extraits pancréatiques
*** Sous extraits pancréatiques

TABLEAUX RECAPITULATIFS

I - LES CARACTERES DE L'OSTEOMALACIE

Les signes cliniques, radiologiques et biologiques traduisant des lésions osseuses ne différencient guère les ostéomalacies des insuffisances pancréatiques chroniques des autres ostéomalacies d'apport.

A - SIGNES CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

La description des lésions osseuses de nos cas est comparable à celle des autres ostéomalacies d'apport.

1.- Sur le plan clinique : se retrouvent (hormis le cas 1) les douleurs apparaissant à la marche, bien calmées par le repos, d'abord limitées aux membres inférieurs et au bassin, s'aggravant au fur et à mesure de l'évolution pour aboutir à l'impotence fonctionnelle absolue (cas 3 et 5) en rapport avec une fracture spontanée du col fémoral dans les 2 cas.

De même à l'examen existent des troubles de la marche "en canard" et une douleur osseuse diffuse à la pression.

2.- Sur le plan radiologique se constate la preuve d'une perte importante du capital minéral osseux (hormis le cas 1) attestée par la déminéralisation osseuse diffuse, la présence de multiples fissures de LOOSER-MILKMAN et l'existence dans les cas 3 et 5 d'une fracture spontanée du fémur.

B - SIGNES BIOLOGIQUES

1.- L'hypocalcémie est constante dans nos observations exceptée dans le cas 4

où il existait une hypercalcémie en rapport avec une hyperparathyroïdisme autonome. Cependant, l'exérèse de l'adénome parathyroïdien a démasqué l'hypocalcémie profonde.

Cette hypocalcémie, marquée dans certains de nos cas, n'a donné lieu à aucune manifestation de tétanie. Il est à noter toutefois qu'aucun électro-myogramme n'a été pratiqué.

2.- L'hypophosphatémie est habituelle, hormis dans le cas 2 où la phosphatémie était à la limite inférieure de la normale. Cette hypophosphatémie est interprétée comme le témoin de la réaction hyperparathyroïdienne.

3.- L'hypocalciurie est particulièrement marquée. Dans nos 5 cas, la moyenne est de 15 mg par 24 heures alors qu'elle est de 73 mg/24 heures pour l'ensemble des 45 ostéomalacies d'apport rapportées par VIGNON.

Les tests de perfusion calcique ont mis en évidence une rétention calcique très nette dans les cas 2 et 4, l'élimination n'étant respectivement que de 5 et 12% (le dernier chiffre correspondant à la moyenne des 5 perfusions).

4.- L'élévation des phosphatases alcalines est habituellement la règle. Elle est constante dans nos cas mais leur interprétation est rendue délicate dans les cas 3 et 4 en raison de l'existence d'une cirrhose hépatique associée.

5.- La pratique de bilan calcique sous vitaminothérapie D montre des bilans calciques positifs témoignant ainsi de la sensibilité de ces ostéomalacies à la vitamine D.

II - CARACTERES DE LA PANCREATITE CHRONIQUE

La description de nos cas, si elle n'apporte pas d'éléments particuliers par rapport aux autres pancréatiques permet de noter :

A - SUR LE PLAN RADIOLOGIQUE

L'existence constante dans nos cinq observations de calcifications pancréatiques diffuses avec compression extrinsèque du deuxième duodénum dans le cas 2 et anomalies du plissement muqueux duodénal dans le cas 3.

B - SUR LE PLAN CLINIQUE

1.- La durée d'évolution : est remarquable en raison de l'absence (hormis le cas n° 1) de douleurs abdominales évocatrices.

2.- La diarrhée ; est constante dans nos cas. Le plus souvent modérée, elle est parfois très sévère de type hydro-électrolytique comme dans le cas 4.

C - SUR LE PLAN BIOLOGIQUE

1.- Les troubles de la glyco-régulation ont été constants. Il s'agit soit d'un diabète vrai en règle modéré (cas n° 1, 2 et 5), soit d'une courbe de type para-diabétique mise en évidence par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os au glucose confirmée par le coefficient d'assimilation glucidique. Il en était ainsi dans nos cas 3 et 4.

2.- L'insuffisance pancréatique: décelée par l'examen coprologique de type GOIFFON, elle est sévère dans tous nos cas hormis le cas n° 5 comme l'ont montré le déficit de la sécrétion pancréatique exocrine au tubage ou au cours d'un repas d'épreuve et l'importance de la stéatorrhée au dosage chimique des selles.

FREQUENCE DE L'ASSOCIATION PANCREATITE CHRONIQUE - OSTEOMALACIE

I - FREQUENCE DE L'OSTEOMALACIE AU COURS DES PANCREATITES CHRONIQUES

A - LA RARETE DES OSTEOMALACIES

Au cours des stéatorrhées d'origine pancréatique cette rareté déjà soulignée par ALBRIGHT (1946), puis SNAPPER (1957), a été récemment confirmée par HOFFBRAND et DISANT'AGNESE.

B - DES ETUDES SYSTEMATIQUES

Ont effectivement montré l'absence habituelle de signes cliniques, biologiques et radiologiques d'ostéomalacie au cours des insuffisances pancréatiques chroniques. Cependant, il faut noter l'absence dans ces travaux d'étude histologique par biopsie osseuse.

1.- EVANS et VOLLAEGER ont étudié 90 cas d'insuffisance pancréatique dont 60 pancréatites chroniques et 14 duodéno-pancréatectomies céphaliques et parmi lesquels 77 présentaient une stéatorrhée souvent importante : une hypocalcémie ne fut constatée que dans 9% des 57 cas avec stéatorrhée où la calcémie avait été dosée. Aucun malade ne présentait de douleurs osseuses et les radiographies du squelette, quoique rarement pratiquées, ne montrèrent une déminéralisation osseuse que dans un seul cas.

2.- GADRAT et Collaborateurs, dans une étude biologique et radiologique, menée chez 25 sujets atteints de pancréatite chronique, n'ont également découvert aucune anomalie dans 20 cas. Dans les 5 autres, furent constatés des signes biologiques d'hyperparathyroïdisme primaire sans signes radiologiques.

3.- Les mêmes conclusions négatives se dégagent de l'étude de malades pancréatectomisés depuis de nombreuses années : ainsi, le patient de WHITFIELD et Coll. qui avait subi une pancréatectomie totale quinze ans auparavant et qui présentait une stéatorrhée importante malgré la prise régulière d'extraits pancréatiques gardait une calcémie, une phosphatémie et une morphologie squelettique radiologique normales.

Il en était de même des sujets étudiés par DIXON et Coll., FEATHER et KUHN, HOWARD et JORDAN, lesquels avaient une calcémie et une phosphatémie normales.

Dans 2 cas étudiés par DIXON et Coll., RICKETTS et Coll., le bilan calcique fut trouvé positif malgré une stéatorrhée sévère.

C - A PARIS, à l'Hôpital SAINT-LAZARE (Service du Professeur BERNIER)
83 pancréatites chroniques dont 46 calcifiantes (hormis nos 5 cas) ont été étudiées de 1963 à 1970. Une intervention a été pratiquée dans 23 cas : 9 une duodéno-pancréatectomie céphalique, 5 une pancréatectomie caudale, 5 une dérivation biliaire et pancréatique, 3 une pancréatectomie sub-totale, 1 une pancréatectomie totale.

Parmi ces 83 malades, 32 présentant une stéatorrhée à l'examen chimique des selles. Une étude biologique menée chez 57 patients dont 23 avec stéatorrhée révéla une hypocalcémie dans 11 cas dont 6 avec stéatorrhée. Toutefois, le malade pancréatectomisé, quelques mois auparavant, avait une calcémie et une phosphatémie normales. Une biopsie osseuse menée chez 4 patients a montré :

- Une ostéomalacie discrète
- Une ostéopromalacie : dans ce dernier cas, existait une insuffisance rénale sévère et l'absorption de la vitamine D3-^{3}H était normale.
- Une ostéoporose
- Une biopsie osseuse normale

II - FREQUENCE DES PANCREATITES CHRONIQUES DANS L'ETIOLOGIE DES OSTEOMALACIES

A - FREQUENCE DES OSTEOMALACIES D'APPORT

Certaines statistiques récentes montrent qu'actuellement les formes sporadiques ne sont pas rares : à Paris, à la consultation de rhumatologie de l'Hôpital LARIBOISIERE (Service du Professeur de SEZE) 60 cas sont rapportés en six ans (BORDIER 1963). A Lyon à l'Hôpital des CHARPENNES 45 ostéomalacies d'apport sont découvertes de 1952 à 1957 (VIGNON et Coll.).

B - DANS L'ETIOLOGIE DES OSTEOMALACIES

Si l'on admet le rôle majeur des stéatorrhées on ne trouve dans ces statistiques aucun cas de pancréatopathie chronique : ainsi pour les 45 cas de VIGNON 23 cas trouvent une étiologie: 11 gastrectomies, 7 cas d'anhélie, 4 maladies coeliaques et 1 cirrhose éthylique. Cependant 22 cas restent sans étiologie.

III - LES CAS D'OSTEOMALACIE AU COURS DES STEATORRHEES D'ORIGINE PANCREATIQUE

La revue de la littérature ne permet de retrouver que de très rares observations d'insuffisances pancréatiques responsables d'une ostéomalacie. Encore cette responsabilité n'est-elle qu'exceptionnellement démontrée en raison de l'existence ou de l'absence de recherches systématiques d'une autre lésion digestive, hépato-biliaire et surtout intestinale associée.

Certains cas sont rapportés avec trop peu de détails pour pouvoir être retenus; ainsi ceux de DE GRAZZIA et RICH, de THOMPSON et Coll.

Dans plusieurs cas, une biopsie jéjunale n'a pas été pratiquée, il en était ainsi dans deux des trois observations d'HOFFBRAND, dans celles de MARBLE et BAUER, de STEINBACH et Coll., de CABANEL et Coll.

Ainsi, en sélectionnant les cas de la littérature, il ne reste qu'une seule observation indiscutable, celle d'HOFFBRAND : la biopsie jéjunale était normale et s'il existait une hépatomégalie d'origine éthylique, les épreuves fonctionnelles hépatiques n'étaient pas perturbées.

A ces cas isolés, nous ajoutons cinq nouvelles observations d'ostéomalacie au cours de pancréatites chroniques ce qui semble traduire une fréquence plus grande que celle jusqu'ici rapportée.

En fait, dans ces 5 cas, on peut se demander si l'insuffisance pancréatique externe est bien responsable de la génèse de l'ostéomalacie car étaient associées d'autres causes, pouvant elles-mêmes se compliquer d'ostéomalacie.

IV - FACTEURS ASSOCIES

A - SYNDROME D'ANSE STAGNANTE

Dans notre observation n° 1, coexistait avec la pancréatite chronique un syndrome de pullulation microbienne avec déconjugaison des sels biliaires. Quelques rares cas d'ostéomalacie au cours de tels syndromes ont été rapportés (THOMPSON - COOKE et Coll.).

Néanmoins, chez notre malade, s'il existait bien une malabsorption de la vitamine D tritiée, on ne pouvait l'attribuer uniquement au syndrome d'anse stagnante puisque, après guérison de celui-ci; la malabsorption vitaminique persistait en l'absence d'opothérapie pancréatique substitutive.

B - GASTRECTOMIE

Etait associée dans le cas n° 2 à la pancréatite chronique. L'ostéomalacie atteint électivement la femme au-delà de 60 ans, et l'incidence de la gastrectomie est faible entre 0,3 et 2 % des cas; ainsi, MORGAN et Coll. dans une étude portant sur 1 228 malades gastrectomisés ne trouvent que 8 ostéomalacies (soit 0,65 % des cas). Cependant, divers travaux font état de la fréquence des anomalies biologiques parmi lesquelles une élévation des phosphatases alcalines (DELLER-CLARK) et une rétention du calcium lors de la perfusion calcique (EKBOM - CLARK) anomalies compatibles avec une ostéomalacie infra-clinique.

A l'inverse, la fréquence de la gastrectomie comme cause d'ostéomalacie paraît fréquente; ainsi sur ces 45 ostéomalacies, VIGNON rapporte 11 gastrectomisés sur les 23 qui trouvent une étiologie.

Dans notre observation, la pancréatite chronique était antérieure à la gastrectomie comme l'attestait l'existence de calcifications pancréatiques sur les clichés pré-opératoires : néanmoins, l'opothérapie pancréatique substitutive a laissé persister une stéatorrhée.

C - CIRRHOSE ETHYLIQUE

Dans deux de nos observations (cas 3 et 4) coexistait avec la pancréatite chronique une cirrhose histologiquement évoluée.

Les ostéomalacies semblent rares au cours des cirrhoses éthyliques et leur fréquence est diversement appréciée :

1.- BOUR et Collaborateurs ont rapporté quelques observations d'ostéoporomalacies au cours de cirrhoses éthyliques décompensées.

2.- Des études systématiques ont donné des résultats discordants :

- Certains auteurs ont attiré l'attention sur la fréquence des modifications biologiques de type malacique ou poromalacique : ainsi : LICHWITZ et Collaborateurs trouvent dans la moitié de leurs cas des signes biologiques témoignant selon eux, d'un processus ostéoporomalacique. De même, COLLESSON et Coll. sur une étude de 44 malades mettent en évidence des signes radiologiques et biologiques comparables avec une ostéomalacie dans 32 cas dont 16 ostéopathies mixtes. Il est toutefois à noter l'absence dans cette étude de biopsie osseuse.

A l'inverse, d'une part, GOSSMAN et Collaborateurs étudiant 59 cas d'hépatopathies chroniques dont 30 avec biopsie osseuse ne mettent en évidence aucune anomalie clinique, biologique, radiologique et histologique compatible avec une ostéomalacie, d'autre part, PATERSON et Coll., à partir de critères biologiques et histologiques précis, ne trouvent aucun cas d'ostéomalacie parmi les 23 cas d'hépatopathies chroniques.

Dans l'une de nos observations (cas n° 3) l'absorption de la vitamine D tritiée était nulle mais n'a pu être vérifiée sous opothérapie pancréatique substitutive pour juger de l'incidence de la cirrhose sur la malabsorption de la vitamine D. Quant à notre cas 4, d'une part, le diagnostic d'ostéomalacie avait été porté antérieurement à l'apparition de perturbations des épreuves fonctionnelles hépatiques, d'autre part, l'apport de taurocholate de sodium aux extraits pancréatiques n'a pas permis de normaliser l'absorption de la vitamine D.

D - INDUCTION ENZYMATIQUE PAR BARBITURIQUES (personnel sous presse)

Dans notre observation (cas 5) existait une prise prolongée et ancienne de divers barbituriques. En effet, des ostéomalacies ont été rapportées au cours de traitements anti-convulsivants : KRUSE et Coll. étudiant de jeunes épileptiques trouvent chez 15% d'entre eux des signes biologiques et radiologiques d'ostéomalacie.

Récemment, des études systématiques portant sur 160 malades traités par des anticonvulsivants montrent la fréquence des anomalies biologiques : une hypocalcémie est notée dans 22,5 % et une élévation des phosphatases alcalines dans 29% des cas. En outre, l'intensité de l'hypocalcémie est liée au type de la drogue, à l'association médicamenteuse, aux doses et à la durée du traitement.

Dans notre cas l'étude préliminaire du test à la vitamine D tritiée par voie intra-veineuse et l'augmentation de la glycuronyl-transférase semblent en faveur d'une induction enzymatique à l'origine de l'ostéomalacie d'autant que l'insuffisance pancréatique est très discrète (absence de stéatorrhée).

Il est à noter cependant que dans aucune autre cause associée, n'a été retrouvée d'altération histologique de la muqueuse intestinale ou d'altération des "fonctions" de traversée intestinale. On pourrait expliquer par des arguments similaires la rareté de l'ostéomalacie ou du moins celle à expression clinique, au cours des gastrectomies, des carences en sels biliaires par cholestase ou atteinte de la cellule hépatique des pullulations microbiennes avec déconjugaison des sels biliaires et des inductions enzymatiques par les anti-convulsivants.

Néanmoins, dans nos cinq observations d'ostéomalacie majeure que nous rapportons, dans chacune d'elles, deux affections sont associées, pancréatite chronique d'une part, syndrome d'anse stagnante, gastrectomie, cirrhose éthylique ou induction enzymatique d'autre part; prises isolément, ces affections ne se compliquent que très rarement d'ostéomalacie alors qu'associées elles semblent avoir un effet de potentialisation dont le mécanisme n'est pas entièrement élucidé. Il s'avère donc légitime de rechercher, devant une ostéomalacie, l'autre lésion digestive associée.

TROUBLES PARATHYROIDIENS

Dans toute ostéomalacie sévère, le déclenchement d'un hyperfonctionnement parathyroïdien est fréquent. Réactionnel à l'hypocalcémie, c'est le plus souvent un hyperparathyroïdisme secondaire. Dans certains cas, l'hyperplasie qui représente l'aspect histologique de l'hyperparathyroïdisme secondaire peut faire le lit à un adénome dont la sécrétion survivra à la suppression éventuelle de la stimulation. Il s'agit alors d'un hyperparathyroïdisme tertiaire.

I - L'HYPERPARATHYROIDISME SECONDAIRE

Dès 1907, ERDHEIM constate dans certains de ses cas l'existence d'une hyperplasie parathyroïdienne.

Cet hyperparathyroïdisme secondaire, bien étudié par ALBRIGHT et REIFENSTEIN joue un rôle aggravant sur les lésions osseuses déjà présentes par la double action de la parathormone : celle-ci, en effet, agit, d'une part, sur le rein en diminuant la réabsorption tubulaire du phosphate, ayant pour corollaire une élévation de la phosphaturie et un abaissement de la phosphatémie, d'autre part sur l'os lui-même, en augmentant la résorption osseuse. Cet état d'hyperfonctionnement parathyroïdien peut-être décelé sur plusieurs ordres d'arguments.

A - ARGUMENTS BIOLOGIQUES

1 - L'hypophosphatémie est de constatation fréquente. Elle est, le plus souvent, en rapport avec la réaction hyperparathyroïdienne.

2 - La clearance du phosphore : la réaction des parathyroïdes peut être mieux précisée par la mesure des clearances phosphorées : VIGNON trouve, dans ses 9 cas

explorés, une clearance du phosphore augmentée : 17 ml/mn (normal de 5 à 15) Dans notre cas 5 où cette mesure avait été effectuée, elle fut trouvée, à la limite supérieure de la normale : 15 ml/mn.

3.- L'hydroxyprolinurie serait un témoin de la fonction parathyroïdienne. Dans nos cas 3 et 5, il existait une augmentation de l'hydroxyprolinurie respectivement de 47 et 41 mg/24 heures (normal 15 à 35 mg/24 heures).

B - ARGUMENTS RADIOLOGIQUES

Sons représentés, en plus de la déminéralisation osseuse fréquemment notée, par des lésions osseuses le plus souvent discrètes, siégeant surtout au niveau des mains sous forme d'images de résorption sous-périostée des corticales des deuxièmes phalanges ou de "houppes" des phalanges distales sur un nombre très variable de doigts.

C - ARGUMENTS HISTOLOGIQUES

Sont représentés par des signes d'hyperrésorption osseuse : résorption ostéoclastique augmentée, hyperrésorption périostéocytaire sur l'os non décalcifié, cette dernière étant le signe le plus fidèle. Ell a été constante dans nos cas.

II - L'HYPERPARATHYROIDISME AUTONOME

Il est bien connu actuellement que l'association hyperparathyroïdisme-pancréatite chronique, signalée dans la littérature, n'est plus considérée comme étant une coïncidence fortuite (MIXTER et Coll) : la pancréatite n'est qu'une forme compliquée de l'hyperparathyroïdisme primaire comme le prouve la guérison habituelle et très rapide des manifestatins pancréatiques après l'exérèse de l'adénome parathyroïdien (GADRAT et Coll). Toutefois, la distinction entre hyperparathyroïdisme de type primaire et tertiaire est théoriquement aisée en cas d'adénome parathyroïdien, elle reste parfois très délicate en présence d'une hyperplasie diffuse des parathyroïdes (STEYN et Coll.).

A l'inverse, certains auteurs, tels PLOUGH et DENT ont pensé que la cause déclenchante était une hypocalcémie, secondaire à la stéatorrhée et induisant un hyperparathyroïdisme secondaire puis "tertiaire" en rapport avec une tumeur parathyroïdienne hypersécrétante.

Un tel mécanisme est connu au cours des insuffisances rénales chroniques et DAVIES a rapporté un cas d'hyperparathyroïdisme "tertiaire" au cours d'une maladie coeliaque de l'adulte (PROST 1969).

Dans ces cas, il existe une hypercalcémie (LICHWITZ et PARLIER) mais la calciurie est le plus souvent abaissée.

Dans notre observation (cas n° 4) il existait :

a) Sur le plan biologique :

- une hypercalcémie modérée alors que la calciurie était à la limite inférieure de la normale et une phosphatémie effondrée

- en outre, les épreuves d'hypercalciurie provoquée ont toutes montré une rétention calcique franche.

b) Sur le plan radiologique

Outre la déminéralisation osseuse diffuse, de multiples stries de LOOSER-MILKMAN, des aspects géodiques au niveau du bassin et des images de résorption sous-périostée des phalanges.

c) Sur les données cinétiques au Ca_{45}

Un pool miscible très augmenté avec paradoxalement une absorption calcique totale.

L'exérèse de l'adénome parathyroïdien a révélé la carence vitaminique D et l'hypocalcémie profonde qui en était la conséquence. Le traitement par la vitamine D a permis de guérir cette ostéomalacie.

PATHOGENIE

On admet actuellement (NORDIN et SMITH) que le produit plasmatique (Ca x P) conditionne la minéralisation de l'os nouveau. Son abaissement au-dessous d'un seuil critique par diminution de l'un ou de l'autre facteur ou des deux est responsable de rachitisme ou d'ostéomalacie selon le stade de la croissance osseuse.

Ce sont donc les causes de ce défaut de minéralisation de l'os nouveau qu'il faut préciser. Au cours des insuffisances pancréatiques chroniques le facteur essentiel paraît être la malabsorption de la vitamine D.

I - LA MALABSORPTION DE LA VITAMINE D

Elle peut actuellement être prouvée de façon directe grâce au test d'absorption de la vitamine D tritiée.

A la suite des travaux de NORMAN et de LUCA (1963), de SCHACHTER et Coll. (1964) sur la préparation de la vitamine D_3 marquée au tritium ^3H et son absorption chez le rat, THOMPSON, LEWIS et BOOTH (1966) l'utilisent, la première fois, chez l'homme (sujets normaux et malades présentant une malabsorption de causes diverses dont trois d'origine pancréatique).

En France, Madame MIRAVET a repris cette méthode qu'elle a appliquée, en particulier, à l'étude de quatre de nos cas, dont les résultats concernant le cas 1 ont été déjà publiés dans une étude portant sur 16 ostéomalacies de causes diverses (MIRAVET et Coll., 1967).

Ce test d'absorption de la vitamine D_3 ^3H comporte, après prise orale de vitamine D tritiée, la mesure de la radioactivité fécale (selles de 3 ou 6 jours) et de la courbe de radioactivité plasmatique.

De même que THOMPSON trouve dans ses trois cas de pancréatite chronique une malabsorption de la vitamine D tritiée, dans nos quatre cas testés, celle-ci est constante et sévère.

Il existe une corrélation inverse dans le coefficient d'absorption de la vitamine D et l'importance de la stéatorrhée (THOMPSON- MIRAVET). Cette relation entre stéatorrhée et malabsorption de la vitamine D est en accord avec les données expérimentales (THOMPSON 1969) sur l'étude de l'absorption de la vitamine D chez le rat : par cathétérisme des lymphatiques intestinaux puis administration intra-duodénale de vitamine D marquée, avec ou sans adjonction de micelles "mêlées" (sels biliaires, monoglycérides et acides gras), ces auteurs constatent que cet apport lipidique augmente de façon significative l'absorption de la vitamine D dont la quantité apparaissant dans la lymphe est en relation linéaire avec le taux des triglycérides absorbés, présents dans le liquide lymphatique. Il en résulte que l'absorption de la vitamine D est sous la dépendance de l'absorption des lipides sous forme micellaire. On sait, en effet, que la solubilisation micellaire, obtenue grâce à l'actior des sels biliaires, est une étape obligatoire de l'absorption lipidique. Seules les micelles "mêlées" peuvent vraisemblablement assurer cette solubilisation en quantité suffisante à l'instar de ce qui a été démontré pour le cholestérol (SIMONS et Coll., 1967). De plus, il a été montré par THOMPSON et Coll., (1969) que la sortie de la vitamine D de la muqueuse intestinale vers la lymphe était étroitement liée à la sortie concomittante des triglycérides résynthétisés dans les cellules épithéliales.

Cependant comment expliquer que la malabsorption de la vitamine D dans les stéatorrhées d'origine pancréatique n'aboutisse pas comme dans la maladie coeliaque au développement d'un plus grand nombre d'ostéomalacies ? Il est donc légitime de penser que cette malabsorption n'explique pas à elle seule l'ostéomalacie et qu'il faut chercher d'autres facteurs pathogéniques pour expliquer cette différence de fréquence entre ces deux affections.

II - LES AUTRES FACTEURS

A - LA DEMI-VIE BIOLOGIQUE DE LA VITAMINE D étant longue (FOURMAN) une carence en cette vitamine ne peut se constituer que lentement. En outre, les lésions osseuses tant cliniques que radiologiques dûes à cette carence ne seront parlantes que dans des délais encore plus prolongés. Si la maladie coeliaque peut demeurer latente ou méconnue pendant de nombreuses années, délai qui laisse à l'ostéomalacie le temps de se développer et finalement révéler la maladie intestinale causale, il est rare qu'une pancréatite chronique, cause, de loin, la plus fréquente des insuffisances pancréatiques chroniques, reste longtemps silencieuse et par conséquent sans traitement. Cependant, dans quatre de nos observations, la pancréatite chronique a été remarquable par sa durée d'évolution en raison de l'absence de douleurs abdominales ce qui a pu induire une carence en vitamine D.

Néanmoins, tout en admettant dans la majorité des cas l'importance de ce facteur temps, il ne saurait être incriminé dans certains cas de pancréatectomie totale déjà cités.

B - CERTAINS AUTEURS AMERICAINS (EVANS - BANKS) ont prétendu qu'en raison d'une conservation fréquente de l'appétit, les sujets atteints de pancréatopathies chroniques pourraient compenser par des apports alimentaires augmentés les pertes vitaminiques liées à la malabsorption. Cette opinion est controversée par la majorité des auteurs français car la douleur, maître-symptôme des pancréatites chroniques, est très souvent cause de restriction alimentaire et d'amaigrissement (H. SARLES) et il persiste, entre les crises douloureuses, un certain degré d'inappétence. Ainsi, l'amaigrissement était constant dans nos cas et il existait en particulier dans nos cas 3 et 4, une anorexie marquée pouvant être responsable de carences multiples et notamment de vitamine B qui ne se trouve en abondance que dans un nombre restreint d'aliments. A l'inverse, au cours de la maladie coeliaque, de l'adulte, la ration alimentaire est assez souvent normale voire augmentée.

C - LE FACTEUR INTESTINAL

Alors que dans les pancréatites chroniques, la muqueuse intestinale est habituellement normale (MADANAGOPALAN et SHINER) dans la maladie coeliaque au contraire, l'atteinte de l'épithélium intestinal de revêtement attestée par les altérations morphologiques et enzymologiques des cellules épithéliales, constitue l'un des stigmates essentiels de la maladie. Cette différence pourrait occuper une place prépondérante dans l'explication d'inégalité de fréquence des ostéomalacies dans ces deux affections.

D'une part, en effet, l'épithélium intestinal serait susceptible comme pour le cholestérol endogène (DIETSCHY et SIPERSTEIN) d'être l'un des sites principaux de la synthèse du précurseur immédiat de la vitamine D endogène, le 2-7 déhydro-chomestérol. Ainsi, à la malabsorption égale de la vitamine D endogène dans les deux affections, le pool total de cette vitamine pourraît, grâce à l'aptitude intacte de la synthèse endogène, être moins réduit dans les pancréatites chroniques que dans la maladie coeliaque.

D'autre part, on sait (DE LUCA I967) que le cholécalciférol est activé dans le foie sous forme de 25-OH cholécalciférol par hydroxylation; celui-ci subit lui-même une activation rénale par oxydation en 01 (KOCIDEK). C'est ce métabolisme qui pénètre très rapidement dans la cellule épithéliale pour se fixer sur son noyau. Avant d'être à son tour converti en métabolites moins actifs ou inactifs (pics V et VI de PONCHON) il induit la synthèse par l'entéro-cyte d'une protéine vectrice du calcium (WASSERMAN I966) et peut-être d'une autre protéine activant une "pompe à calcium" située au pôle luminal de la cellule intestinale (DE LUCA I969). Cette ou ces protéines joueraient un rôle essentiel dans l'absorption du calcium et un mécanisme de transfert analogue existerait pour le phosphate (SCHACHTER I967). Au cours de la maladie coeliaque, les lé-sions des cellules épithéliales entraînent des déficits importants des enzymes intra-cellulaires : on peut ainsi penser qye ces synthèses protéiques spécifiques sont plus ou moins profondément déprimées aboutissant à une véritable "carence d'action" de la vitamine D et expliquant la vitamino-résistance relative (NASSIM I959) et quelquefois absolue (PROST I969). A l'inverse, dans les pancréatopathies chroniques, l'action intestinale de la vitamine D serait conservée.

III - PATHOGENIE DES FACTEURS ASSOCIES

A - LE SYNDROME D'ANSE STAGNANTE

La stéatorrhée au cours des syndromes d'anse stagnante avec pullulation microbienne est actuellement attribuée à la déconjugaison dans le liquide intestinal des sels biliaires conjugués, soit du fait du rôle nocif des sels biliaires libres ainsi produits, soit surtout en raison de la diminution du taux des sels conjugués au-dessous de la concentration micellaire critique.

Or l'absorption des vitamines lipo-solubles et par conséquent de la vitamine D est encore plus dépendante des sels biliaires que celle des triglycérides. Il est donc légitime d'admettre que la vitamine D est malabsorbée au cours des syndromes de pullulation microbienne.

Dans notre observation n° 1 il existait effectivement une pullulation microbienne considérable avec déconjugaison des sels biliaires et une absorption de la vitamine D tritiée très médiocre. Toutefois la cure chirurgicale de l'anse stagnante n'a pas permis à elle seule de normaliser l'absorption vitaminique, la malabsorption n'ayant disparu que sous opothérapie pancréatique substitutive.

B - GASTRECTOMIE

Divers facteurs ont été incriminés dans la génèse de l'ostéomalacie chez le gastrectomisé :

1.- L'insuffisance d'apport calcique et l'insuffisance d'absorption intestinale du calcium (DE GRAZZIA et RICH) ne sauraient être seules tenues pour responsables car l'on sait actuellement qu'une carence calcique pure entraîne non une ostéomalacie mais une ostéoporose.

2.- La carence en vitamine D a été démontrée dans certains cas par la mise en évidence d'une diminution de la radio-activité plasmatique et de l'absorption de la vitamine D tritiée (THOMPSON). Cette carence en vitamine D reconnaît plusieurs causes:

- Le type de l'intervention : ne semble pas jouer un rôle essentiel : lors des gastrectomies totales, l'incidence des ostéomalacies paraît faible, alors qu'elle est possible lors des gastro-entérotomies et fréquente lors des gastrectomies des deux tiers avec exclusion duodénale (GIRARD et Coll.). En outre, les mécanismes gouvernant l'absorption de la vitamine D ne semblent pas être mis en danger par l'exclusion duodénale car, en effet, le lieu de l'absorption de la vitamine D est probablement jéjunal comme l'ont montré SCHACHTER et Coll. par des expériences d'anses isolées chez le rat.

- La stéatorrhée, fréquente chez le gastrectomisé peut-être liée : soit à un déficit d'activité de la lipase qui est excrétée de façon réduite ou retardée par le pancréas (KIEKENS - LUNDH), soit au développement dans le grêle proximal d'une flore microbienne à des concentrations excessives aboutissant à la déconjugaison des sels biliaires et à la perturbation de l'incorporation micellaire nécessaire à l'absorption lipidique.

Cependant une stéatorrhée peut coexister avec une absorption normale de la vitamine D (THOMPSON) et à l'inverse, une ostéomalacie peut survenir chez des gastrectomisés sans stéatorrhée.

Dans notre observation, il existait effectivement une pullulation microbienne comme l'a montré le tubage jéjunal protégé. Toutefois, l'étude des sels biliaires, après repas d'épreuve, a révélé, non seulement l'absence de déconjugaison des sels biliaires, mais encore une concentration en sels biliaires conjugués supérieure à la concentration micellaire critique. On ne peut attribuer ni à ce mécanisme, ni à l'insuffisance pancréatique externe la responsabilité de la malabsorption de la vitamine D tritiée puisque les extraits pancréatiques quoiqu'ayant réduit la stéatorrhée ont laissé persister une absorption lipidique médiocre. Force est donc d'admettre un facteur étiopathogénique surajouté, non décelable en l'état actuel de nos connaissances.

C - CIRRHOSE ETHYLIQUE

Au cours des hépatopathies chroniques, divers facteurs sont susceptibles d'intervenir dans la génèse de l'ostéomalacie.

1.- La malabsorption de la vitamine D par défaut de solubilisation micellaire (L. SHERLOCK) : dans cette hypothèse, dans l'un de nos deux cas, la concentration des sels biliaires conjugués était normale après repas d'épreuve mais, avec la réserve importante qu'il s'agissait au cours d'un premier repas, pouvant avoir donc bénéficié d'un stockage vésiculaire. Cependant, l'incorporation de taurocholate de sodium (4 g par jour au cours de l'épreuve) n'a pas permis de normaliser l'absorption de la vitamine D tritiée. Il est, par contre, à noter que la stéatorrhée avait disparu sous extraits pancréatiques et qu'il y a discordance entre celle-ci et l'absorption de la vitamine D.

2.- On peut suspecter, en deuxième lieu, les troubles de conversion du 25-OH cholécalciférol : en effet, celui-ci métabolite actif de la vitamine D3 élaboré par le foie, a pour rôle après avoir subi une activation rénale par oxydation en C1, d'ir d'induire la synthèse par l'entérocyte d'une protéine vectrice du calcium. Au cours des cirrhoses, on peut penser que l'élaboration de ce métabolite actif est affectée.

3.- A ces deux facteurs principaux, peuvent s'ajouter des possibilités de carences nutritionnelles liées à l'anorexie.

D - INDUCTION ENZYMATIQUE PAR LES BARBITURIQUES

Le mécanisme paraît être le déficit en vitamine D lié à une accélération de l'inactivation hépatique et de l'élimination biliaire des métabolites de la vitamine D.

1.- Conversion du cholécalciférol en 25-OH cholécalciférol puis activation rénale.

2.- Inactivation hépatique et élimination biliaire de métabolites "plus polaires" de la vitamine D dûes à deux enzymes jouant un rôle essentiel : l'hydroxylase et la glycuronyl-transférase tous deux concernés par les phénomènes d'induction enzymatique hépatique.

Dans notre cas, d'une part, l'étude préliminaire du test à la vitamine D tritiée par voie intra-veineuse ayant montré que 10% de la quantité injectée étaient

dans les selles (normal 2 à 6 % , AVIOLI) auxquels s'ajoutent les prélèvements vésiculaires, d'autre part, l'augmentation de la glyouronyl-transférase semblent en faveur d'un tel mécanisme.

TRAITEMENT

Doit être double :

1.- Traiter la cause de la malabsorption de la vitamine D en s'efforçant de corriger l'insuffisance pancréatique exocrine par l'opothérapie pancréatique. Mais, il est tout aussi important de traiter le facteur digestif associé : ainsi dans le cas 1, malgré l'opothérapie pancréatique, la stéatorrhée et la malabsorption de la vitamine D persistaient. Seule l'intervention chirurgicale a permis de supprimer l'anse stagnante, responsable de la pullulation microbienne et de sa conséquence sur la malabsorption vitaminique D.

2.- Traiter l'ostéomalacie elle-même est aussi nécessaire car, d'une part, le traitement par la vitamine D3 ou encore mieux par son métabolite actif, le 25-OH cholécalciférol, accélère la guérison, ce qui n'est pas négligeable chez des malades présentant de vives douleurs osseuses et parfois une impotence fonctionnelle et d'autre part l'opothérapie pancréatique ayant laissé persister une malabsorption de la vitamine D dans 3 de nos observations l'apport de doses physiologiques de vitamine D3 permet de compenser les pertes vitaminiques et de prévenir la carence.

CONCLUSIONS

L'étude de cinq observations d'ostéomalacie au cours de pancréatites chroniques calcifiantes nous conduisent à tirer les conclusions suivantes :

1.- La découverte de cinq cas d'ostéomalacie sévère au cours de pancréatites chroniques s'oppose à la rareté observée dans la littéarture, mais, dans toutes nos observations, la pancréatite chronique était associée à un autre facteur, susceptible lui-même quoiqu'exceptionnellement, de se compliquer d'ostéomalacie. Il en était ainsi :

a) Dans le cas n° 1, d'un syndrome d'anse stagnante avec pullulation microbienne et déconjugaison des sels biliaires.

b) Dans le cas n° 2, d'une gastrectomie avec exclusion duodénale.

c) Dans les cas n° 3 et n° 4, d'une cirrhose éthylique très évoluée.

d) Dans le cas n° 5, d'une induction enzymatique par les barbituriques.

2.- La pathogénie de l'ostéomalacie au cours des insuffisances pancréatiques chroniques paraît complexe. Divers facteurs peuvent être à l'origine de l'hypocalcémie et de l'hypophosphatémie et par conséquent de l'abaissement du produit (Ca x P) dont la valeur conditionne la minéralisation osseuse :

a) La malabsorption de la vitamine D est le facteur classique. Elle est actuellement prouvée par l'épreuve à la vitamine D_3-3H. Elle a été trouvée dans nos quatre cas testés.

b) Cependant, il est probable que ce facteur n'est pas le seul en cause :

- La fréquence des ostéomalacies au cours de la maladie coeliaque de l'adulte a fait considérer l'atteinte de la muqueuse intestinale comme facteur quasi-indispensable à l'expression de la carence vitaminique D.

- Mais il est remarquable de souligner que, dans aucune de nos cinq observations, n'a été retrouvée d'altération des fonctions de "traversée intestinale" ou d'atteinte histologique de la muqueuse intestinale. Tout se passe comme s'il existait un effet de sommation ou de synergie des deux affections associées, qui, prises isolément, donnent exceptionnellement une ostéomalacie.

- Le mécanisme exact de cette sommation reste, néanmoins, mal élucidé; il est à noter que ce facteur, non décelable, semble aggraver la malabsorption de la vitamine D comme le prouve la non correction de l'absorption par l'opothérapie pancréatique substitutive.

3.- L'association pancréatite chronique - hyperparathyroïdisme est maintenant classique. Il s'agit en règle d'un hyperparathyroïdisme primaire et la pancréatite cesse habituellement d'évoluer après guérison du trouble endocrinien.

Mais, par ailleurs, un hyperparathyroïdisme sévère, secondaire à l'hypocalcémie, est très fréquent au cours des ostéomalacies d'apport. Il a été soutenu que cet hyperparathyroïdisme pouvait, comme au cours de l'insuffisance rénale chronique, s'autonomiser par la constitution d'un adénome parathyroïdien sécrétant (hyperparathyroïdisme "tertiaire"). Notre observation n° 4 est un exemple, apparemment unique dans le cadre des pancréatites chroniques, de cette possibilité. L'exérèse de l'adénome parathyroïdien révéla la carence vitaminique D et l'hypocalcémie profonde qui en était la conséquence.

4.- Le traitement doit être double. Il faut bien entendu, s'efforcer de traiter l'insuffisance pancréatique exocrine par l'opothérapie pancréatique

ainsi que le ou les facteurs digestifs associés. Mais un tel traitement s'est avéré insuffisant, dans trois de nos observations, à corriger complètement l'absorption vitaminique D. Il est donc absolument nécessaire de traiter simultanément l'ostéomalacie par des doses suffisantes de vitamine D3 ou de son métabolite actif, le 25-OH cholécalciférol.

Vu, le Président de Thèse,

Professeur BERNIER

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - ARNSTEIN A. FRAME B., and FROST M.
Recent progress in osteomalacia and ricketts
Ann. Int. Med. 67, I296, I967.

2 - BANKS P.A. and JANOWITZ H.D.
Some metabolic aspects of exocrine pancreatic disease
Gastro-enterology 56, 60I, I969.

3 - BAUER W. and MARBLE A.
Studies on the mode of action of irradiated ergosterol : II its effect on calcium and phosphorus metabolism of individuals with calcium deficiency diseases.
J. Clin. Invest. 11, 21, I932.

4 - BORDIER Ph.
Signes, diagnostic et traitement de l'ostéomalacie de type apport.
Thèse Paris I963.

5 - BORGSTROM B.
Studies on intestinal cholesterol absorption in the human
J. Clin. Invest. 39, 809, I960.

6 - BOUR H., BATTESTI J.P. et SCHAISON G.
Réflexions sur les troubles du métabolisme phosphocalcique dans les cirrhoses. A propos d'un cas avec ostéomalacie dominante et de l'exploration de huit autres cirrhotiques.
Presse Méd. 71, 2772, I963.

7 - CABANEL G., VOOG R., RIVAL M., et MARIGNY G. de
Pancréatite calcifiante et ostéose raréfiante diffuse.
Grenoble Médico-Chirurgical 3, 123, I965.

8 - COOKE W.T., COX E.V., FONE D.J., MEYNELL M.J. and GADDIE R.
The clinical and metabolic signifiance of jejunal diverticula
Gut., IV, 115, I963.

9 - COLLESSON L., GRILLAT J.P., MATHIEU J. et LAURENT J.
L'ostéose raréfiante dans les cirrhoses du foie.
Presse Méd. 73, 2571, I965.

10 - DAVIES D.R., DENT C.E., and WILLCOX A.
Hyperparathyroidism and steatorrhea
Brit. Med. J. II, 1133, I956.

11 - DEGRAZIA J.A., and RICH C.
Studies of intestinal absorption of Ca^{45} in man
Metabolism, 13, 650, I964.

12 - DELUCA H.F.
Recent advances in the metabolism and function of vitamin D.
Fed. Proceed., 28, 1678, I969.

13 - DENT C., RICHENS A., ROWE J.F. and STAMP T.C.B.
Osteomalacia with long term anti-convulsant therapy in epilepsy
Brit. J. Med. 4, 69, I970.

14 - DENT C.
Hyperparathyroïdism and steatorrhea
Brit. Med. J. 2, 1546, I956.

15 - DIETSCHY M., and SIPERSTEIN M.D.
Cholesterol synthesis by the gastro-intestinal tract : localization and mechanism of control
J. Clin. Investig. 44, 1311, I965.

16 - DI SANT AGNESE A.
Cystic fibrosis of pancreas
Amer. J. of Med. 21, 406, I956.

17 - DIXON O.F., COMFORT M., LICHTMAN A., and BENSON R.
Total pancreatectomy for carcinoma of the pancreas in a diabetic person
Arch Surg. 52, 6I9, I946.

18 - EVANS W.B. and WOLLAEGER E.E.
Incidence and severity of nutritional deficiencu stases in chronic exocrine pancreatic insufficiency : comparison with non tropical sprue
Amer. J. Dig. Dis., 11, 594, I966.

19 - FEATHER H.E. and KUHN C.L.
Total pancreatectomy for sarcoma of the pancreas
Ann. Surg. 134, 904, I95I.

20 - FOURMAN P. and ROYER P.
Calcium metabolism and the bone
Blackwell scient. Oxford II, 119, I968.

21 - GADRAT J., RIBET A., PASCAL J.P., et SANNOU N.
Hyperparathyroïdie et pancréatite
Gastro-enterologia, 106, 265, I966.

22 - GENT A.E. and CREAMER B.
Fecal fats, appetite and weight loss with coeliac syndrom
The Lancet 1, 1063, I968.

23 - COUGH K.R., LLOYD D.D. a,d WILLS M.R.
Nutritional osteomalacia
The Lancet II, 1261, I964.

24 - GROSS J.B.
Some recent developments pertaining to pancreatitis
Ann. Intern. Med. 49, 796, I958.

25 - HARRISON H.E. and HARRISSON H.C.
Vitamin D and permeability of intestinal mucosa to calcium
Amer. J. Physiol. 208, 370, I965.

26 - HIOCO D. et RAMBAUD J.C.
Ostéomalacie et affections intestinales in "actualité rhumatologique présentée au praticien"
L'Expansion Paris, p. 249, I969.

27 - HOFFBRAND B.I.
Chronic pancreatitis (alcoholic ?) with osteomalacia
Proc. Roy. Soc. Med. 58, 697, I965.

28 - HOFFMAN A.F.
Functions of bile in the alimentary canal
In Handbock of physiology. Secretion 6, vol. I, 2 507.
Amer. Soc. Physiol. Washington D.C. I969.

29 - KINNEY V., TAUXE N. and DEARING W.
Isotopic tracer studies of intestinal calcium absorption
J. Lab. Clin. Med. 66, I87, I965.

30 - LAMOTTE-BARILLON S., BERNIER J.J., TRICOIRE J. et LABROUSSE C.
Grande ostéomalacie et pancréatite calcifiante
Presse Méd. 72, 3 441, I964.

31 - LAYANI F., DURUPT L. et PAQUET J.
Syndrome de Milkman-Looser, ostéomalacie et stéatorrhée
Rev. Rhum. 26, 408, I959.

32 - LICHTWITZ A., SEZE S. de, HIOCO D., BORDIER Ph. et MAZABRAUD A.
Le syndrome parathyroïdien des ostéomalacies dites d'apport.
Sem. Hôp. Paris, 32, 4040, I956.

33 - LICHTWITZ A. et GUILLAUMAT M.
Le métabolisme du calcium chez les gastrectomisés avec exclusion du duodenum.
Path. Biol. 10, 1027, I962.

34 - MACH R.S., FABRE J., ODIER J., et DUCOMMUN P.
Ostéomalacie grave par stéatorrhée -(étude de la vitamine D sur le bilan calcique).
Bull. Mém. Soc. Med. Hop. Paris 65, 404, I949.

35 - MADAGANO PALAN N., SHINER M. and ROWE B.
Measurments of small intestinal mucosa obtained by peroral biopsy D_3-3_H
Amer. J. Med. 38, 42, I965.

36 - MATRAJT H., BORDIER Ph. et HIOCO D.
Mesures histologiques semi-quantitatives dans I7 observations d'ostéomalacies nutritionnelles et rénales. Influence de la vitamine D in l'"Ostéomalacie" Symposium publié par HIOCO D.J. Masson et Cie -. Paris, p. 101 I967.

37 - MIRAVET L., DRYLL A., RAMBAUD J.C., BOGNEL J.C. et HIOCO D.
Absorption intestinale de la vitamine D_3-3_H dans I6 cas d'ostéomalacie
Sem. Hôp. Paris, 43, 2596, I967.

38 - MIRAVET L., RAMBAUD J.C., LOUIS C. et HIOCO D.
L'absorption de la vitamine D_3-3_H dans les ostéomalacies nutritionnelles
Sem. Hôp. Paris,45, 531, I969.

39 - MIXTER C.G., KEYNES W.M. et COPE O.
Further experiences with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism.
New Engl. J. Med. 266, 265, I962.

40 - NASSIM J.R., SAVILLE P.D., COOK P.B. and MULLIGAN L.
The effects of vitamin D and gluten free diet in idiopathic steatorrhea
Quart. J. Med. 28, 141, I959.

41 - NORDIN B.E.C. and SMITH D.A.
Pathogenesis and treatment of osteomalacia in "l'Osteomalacie" Symposium publié par HIOCO D.J., MASSON et Cie, Paris, p. 379, I967.

42 - PANSU D., VIGNON G., CHAPUY M.C. et BERNARD I.
Les méthodes d'exploration de l'absorption intestinale du calcium
Rev. Med. 8, 74I, I967.

43 - PLOUGH I.C. and KAYLE L.H.
Pancreatic insufficiency and hyperparathyroidism
Ann. Intern. Med. 47, 590, I957.

44 - PONCHON G. and DELUCA H.F.
Metabolism and biological activity of vitamin D
Calc. Tiss. Res., 4, 43, I970.

45 - PROST A.
Contribution à l'étude des ostéopathies de la maladie coeliaque de l'adulte. A propos de 8 observations.
Thèse Médecine Paris I969.

46 - RAMBAUD J.C., BORDIER Ph., RAUTUREAU M., KRIVINE J.M., MIRAVET L., MATHIEU SAINT LAURENT P. et BAGLIN M.
Ostéomalacie, pancréatite chronique et syndrome d'anse stagnante.
Presse Méd. 78, 835, I970.

47 - RAMSER J.R., VILLANEVA A.R., and FROST H.M.
Cortical bone in osteomalacia measured by tetracycline bone lobelling
Clin. Orthop. 49, 89, I966.

48 - RICKENS A., and ROWE D.J.F.
Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsivant drugs
Brit. New Journal, 4, 73, I970.

49 - RICKETTS M.T., BRUNSCHWIG A. and KNOWLTON L.
Effects of total pancreatectomy in a patient with diabetes
Amer. J. Med. 1, 229, I946.

50 - SARLES H., SARLES J.C. et GUIEN C.
Le diagnostic clinique et radiologique des pancréatites chroniques (scléroses pancréatiques évolutives).
Revue du Prat. 9, 2, I77, I959.

51 - SCHACHTER D.
Vitamin D and the intestinal transport of calcium and phosphate in "l'Ostéomalacie".
Symposium publié par HIOCO D.J., Masson et Cie, Paris, p. I99 I967.

52 - SEZE S. de, LICHTWITZ A., RYCKWAERT A., BORDIER Ph., HIOCO D. et MAZABRAUD A.
Le syndrome de Looser-Milkman. Etude de 60 cas
Sem. Hôp. Paris 38, 2005, I962.

53 - SHINER M. and DONIACH I.
Histopathological studies in steatorrhea
Gastro-enterology 38, 419, 1960.

54 - SIMMONDS W.J., HOFFMAN A.F. and THEODOR E.
Absorption of cholesterol from a micellar solution : intestinal perfusion studies in man.
J. Clin. Invest. 46, 874, I967.

55 - SNAPPER I. and NATHAN D.J.
Ricketts and osteomalacia
Amer. J. Med., 22, 939, I957.

56 - STEINBACH H.L., KOLB F.O. and CRANE J.
Unusual roentgen manifestations of osteomalacia
Amer. J. Roentgen. 82, 875, I959.

57 - STEYN J.H., DUNCANT T. and LOGIE N.J.
The association of pancreatitis with hyperparathyroidism
Brit. J. Surg. 53, 778, I966.

58 - THOMPSON G.R., LEWIS B., and BOOTH C.C.
Absorption of vitamin D_3-^3H in control subjects and patients with intestinal malabsorption.
J. Clin. Invest. 45, 94, I966.

59 - THOMPSON G.R.
A case of osteomalacia, osteoporosis and hypercalcemia.
Brit. J. Med. I , 219, I967.

60 - THOMPSON G.R., OKNER R.K. and ISSELBACHER K.J.
Effect of mixed micellar lipid on the malabsorption of cholesterol and vitamin D3 into lymph.
J. Clin. Invest. 48, 87, I969.

61 - VIGNON G., CHAPUY P. et PANSU D.
L'ostéomalacie. A propos de 45 observations.
Presse Médicale 76, 741, I968.

62 - WASSERMAN R.M. and TAYLOR A.N.
Vitamin D3. Induced calcium binding protein in chick intestinal mucosa
Science I52, 79I, I966.

63 - WHITFIELD A.G.W., CRANE C.W., FRENCH J.M. and BAILEY T.J.
Life without a pancreas.
The Lancet, 1, 675, I965.